

sup-

192  
Lane Medical Lib



UNIVERSITÉ DE GENÈVE — FACULTÉ DE MÉDECINE  
(LABORATOIRE DE THÉRAPEUTIQUE EXPÉRIMENTALE. PROFESSEUR B. WIKI)

**CONTRIBUTION**  
**A**  
**L'ÉTUDE PHARMACODYNAMIQUE**  
**DU PHANODORME**

**THÈSE**

PRÉSENTÉE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE L'UNIVERSITÉ DE GENÈVE  
POUR L'OBTENTION DU GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE DENTAIRE

PAR

**EUGÈNE DURAND**

d'Avully (Genève)

Médecin-dentiste diplômé de la Confédération Suisse

**Thèse N° 63**

**GENÈVE**

IMPRIMERIE JENT, S. A., RUE NECKER, 7-11  
Maison attitrée à la Société Coopérative d'Impression

1929



UNIVERSITÉ DE GENÈVE — FACULTÉ DE MÉDECINE  
(LABORATOIRE DE THÉRAPEUTIQUE EXPÉRIMENTALE. PROFESSEUR B. WIKI)

---

**CONTRIBUTION**  
**A**  
**L'ÉTUDE PHARMACODYNAMIQUE**  
**DU PHANODORME**

---

**THÈSE**

PRÉSENTÉE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE L'UNIVERSITÉ DE GENÈVE  
POUR L'OBTENTION DU GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE DENTAIRE

PAR

**EUGÈNE DURAND**

**d'Avully (Genève)**

Médecin-dentiste diplômé de la Confédération Suisse

---

**Thèse N° 63.**

**GENÈVE**

IMPRIMERIE JENT, S. A., RUE NECKER, 7-11

Maison attitrée à la Société Coopérative d'Impression

---

1929

*La Faculté de Médecine, sur le préavis favorable de M. le Prof. B. Wiki, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.*

*Genève, le 5 avril 1929.*

LE DOYEN :  
Pr Dr M. ROCH

A MA MÈRE

Monsieur le professeur B. Wiki nous a proposé d'étudier l'action pharmacodynamique du phanodorme et il a bien voulu prendre la direction de ces travaux.

Nous lui témoignons ici notre profonde gratitude pour sa bienveillance et pour la grande part qu'il a prise à nos recherches.

Nous le remercions très sincèrement de nous avoir aidé constamment de ses précieux conseils.

E. D.

## INTRODUCTION

---

### A. SOMNIFÈRES EN GÉNÉRAL

Le phanodorme, l'un des derniers somnifères synthétiques, que nous nous proposons d'étudier ici, se classe dans les barbituriques.

Les somnifères sont des médicaments qui produisent un sommeil se rapprochant plus au moins du sommeil normal ; leur nombre est considérable. Jusqu'en 1869, l'opium et son alcaloïde principal, la morphine, étaient à peu près les seuls employés. Depuis 1869, date de l'introduction du chloral, le nombre des somnifères synthétiques est devenu très grand et il continue à s'accroître chaque année.

Voici la classification adoptée par Monsieur le Professeur Wiki dans son cours :

- I. Somnifères halogénés.
- II. Somnifères non halogénés.

#### I. *Somnifères halogénés*

L'halogène est presque toujours le chlore.

Le plus important en est le chloral hydraté, appelé dans l'usage courant simplement chloral.

Les principaux dérivés du chloral sont :

- le chloral-amide (chloral + ammoniaque)
- le chloral-imide.
- le chloral-formamide.
- le chloralose (chloral + glycose) = une espèce de glucoside artificiel.
- le dormiol (hydrate d'amylène + chloral).

Les principaux succédanés du chloral sont :

l'isopral (alcool trichloro-isopropylique)

le chlorétone (alcool tertiaire trichloro-butylique) =  
produit de condensation du chloroforme et de l'acé-  
tone.

le voluntal (trichloro-éthyl-uréthane)

l'aleudrine (dichlor-isopropyl-uréthane)

Les somnifères halogénés comprennent encore un certain  
nombre de corps qui renferment du brôme, tels que :

le bromural, appelé en France isobromyl.

l'adaline, appelée en France nystal.

le neuronal.

## II. *Somnifères non halogénés*

Ceux-ci se divisent en :

1. Aldéhydes et cétones, par ex. le paraldéhyde.

2. Alcools proprement dits, par ex. l'hydrate d'amyène.

3. Somnifères renfermant des restes alcoylés, ces der-  
niers comprenant eux-mêmes :

a) éthers. par ex. les acétals.

b) sulfonés, au nombre de trois :

le sulfonal ou diéthyl-sulfone-diméthyl-méthane.

le trional ou diéthyl-sulfone-éthyl-méthyl-méthane.

le tétronal ou diéthyl-sulfone-diéthyl-méthane.

c) uréides.

Ce dernier sous-groupe comprend lui-même :

des corps à chaîne ouverte tels que les uréthanes,

ex : l'uréthane proprement dit.

les carbamides.

l'hédonal,

des corps à chaîne fermée, les barbituriques, dont les  
principaux sont :

le véronal.

le dial.

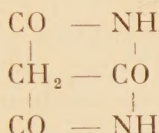
le luminal.

le somnifène.

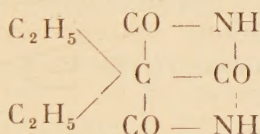
le phanodorme. (le plus récent).

## B. LES BARBITURIQUES

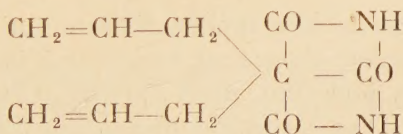
Rappelons en quelques mots que le point de départ de ce groupe est l'acide barbiturique ou malonylurée.



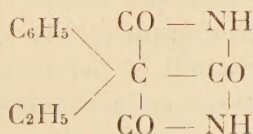
Le véronal est de l'acide barbiturique dans lequel les 2 H du groupe  $\text{CH}_2$  ont été remplacés par 2 groupes éthyle, c'est donc l'acide diéthylbarbiturique ou diéthyl-malonylurée.



Le dial possède à la place des 2 groupes éthyle du véronal 2 groupes allyle ; c'est donc l'acide diallyl-barbiturique ou diallyl-malonylurée.



Le luminal est un véronal dans lequel un des groupes éthyle est remplacé par un groupe phényle ; c'est donc l'acide éthyl-phényl-barbiturique ou éthyl-phényl-malonylurée.



Le véronal, le dial et le luminal sont des corps très peu solubles. On a introduit dans la matière médicale le sel sodique du véronal sous le nom de médinal, corps assez soluble.

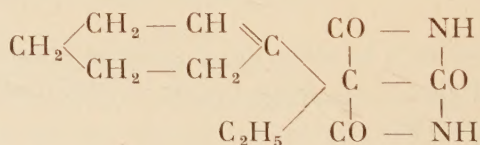
Le luminal sodium est aussi parfaitement soluble.

Le dial natrium n'est pas utilisé en médecine, ses solutions n'étant pas stables.

Le somnifène est une solution alcool-glycérino-aqueuse de sels diéthyl-aminés d'acide alcoyl-barbiturique. 1 cc. correspond à 10 cgr. d'acide diéthyl-barbiturique et à 10 cc. d'acide allyl-isopropyl-barbiturique.

Le nirvanol n'est pas un barbiturique, mais un corps qui se rapproche de cette famille tant par sa constitution que par ses propriétés hypnotiques.

Le dernier de la série des barbituriques est un parent du luminal, un luminal 4 fois hydrogéné. C'est : l'acide éthyl-cyclo-hexényl-barbiturique ou éthyl-cyclo-hexényl-malonylurée appelé **phanodorme** (I. G. Farbenindustrie A. G. & E. Merck).



Ce corps possède une double liaison, qui peut prendre 2 positions; il existe donc sous forme de 2 isomères, comme nous le verrons plus loin, dans l'article d'IMPENS consacré au phanodorme. Les caractères pharmacodynamiques de ces deux isomères sont presque identiques.

## LE PHANODORME

C'est un corps qui n'est pas encore très utilisé en Suisse. Il a été préparé pour la première fois, il y a trois ans, par la maison Merck à Darmstadt et par la I. G. Farbenindustrie A. G., et il est employé en Allemagne dans beaucoup de cliniques.

Le phanodorme que nous avons utilisé pour nos expériences nous a été gracieusement remis par la maison Merck, et nous saisissons l'occasion de lui présenter ici nos très sincères remerciements.

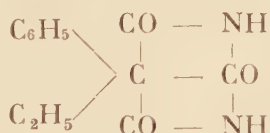
### *Propriétés physico-chimiques*

Son aspect rappelle beaucoup celui du luminal. C'est une poudre blanche cristalline dont le point de fusion est de 71° et le point d'ébullition d'environ 173°. Il est peu soluble dans l'eau, facilement soluble par contre dans les alcalis, avec lesquels il forme des combinaisons comparables aux sels. Malgré sa faible solubilité, sa résorption dans le tractus digestif est très bonne.

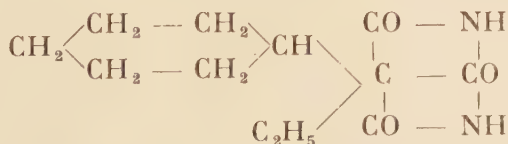
### *Propriétés physiologiques*

Il n'a été publié qu'un seul travail pharmacodynamique sur le phanodorme, celui de E. IMPENS, d'Elberfeld, paru dans la « medizinische Klinik », 1925, N° 18, page 670.

Parti du luminal,



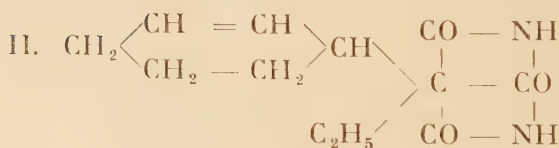
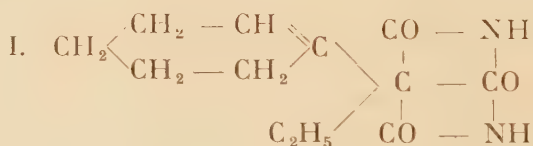
IMPENS a expérimenté ses produits d'hydrogénation. Quand le reste phényle du luminal est entièrement réduit, on obtient l'acide éthyl-cyclo-hexyl-barbiturique de la constitution suivante :



Ce corps diffère, au point de vue de son action, très notablement du luminal. Le sommeil, qui est plus court et souvent

interrompu, est précédé d'une phase d'ébriété très marquée, surtout chez l'animal de choix, qui est le lapin. Dans l'organisme, l'acide éthyl-cyclo-hexyl-barbiturique est beaucoup plus rapidement détruit que le luminal. Se basant sur ses expériences, IMPENS admet que l'acide éthyl-cyclo-hexyl barbiturique est un mauvais hypnotique à cause de son action irrégulière et infidèle, ce qui est du reste confirmé par la clinique.

Une hydrogénation ou réduction partielle du luminal fournit 2 corps 4 fois hydrogénés, 2 isomères de l'acide éthyl-cyclo-hexényl-barbiturique dont voici les formules de constitution :



Les propriétés pharmacologiques de ces deux isomères sont si semblables qu'il suffit d'en étudier un seul, celui que représente la formule N° I et qui a été appelé phanodorme. Malgré sa faible solubilité, que nous avons déjà signalée, ce corps se résorbe facilement dans le tractus digestif, comme l'indique le court intervalle entre son ingestion et le moment où apparaissent les premiers symptômes. Le phanodorme se détruit dans l'organisme plus vite que le luminal mais moins rapidement que l'acide éthyl-cyclo-hexyl-barbiturique. En effet, plus la réduction est poussée, plus la molécule est attaquable.

IMPENS a pu établir les faits suivants : Le phanodorme possède une zone maniable large pour tous les animaux de laboratoire, qu'il soit injecté sous la peau ou administré par

voie digestive. Par le fait qu'il se dissocie facilement dans l'organisme, il est relativement inoffensif, tout en conservant un pouvoir hypnotique très marqué.

Voici en résumé quelques expériences d'IMPENS.

a) *Souris* : souris blanche, 16 gr., injection sous-cutanée de 0,00125 gr. de phanodorme solubilisé dans NaOH=7,8 cgr. par kg.

Quelques minutes après l'injection, on constate des troubles de l'équilibre, la souris chancelle de plus en plus fortement et finit par tomber sur le flanc. Le sommeil est calme et dure environ 1 heure. Après ce laps de temps, la souris reprend rapidement sa vivacité normale.

Des doses plus fortes augmentent la durée du sommeil jusqu'à produire la mort, ainsi : une dose de 0,01 gr. pour une souris de 18 gr. = 55,5 cgr. par kg.

b) *Lapin* : Dose minima active par voie buccale ayant encore l'effet hypnotique = 0,075 gr. par kg. La dose de 0,05 gr. par kg. également par voie buccale ne produit que du chancellement et un peu de somnolence. Des doses très fortes de 0,60 à 0,70 gr. par kg. par voie buccale sont très bien supportées, la vie n'est pas mise en danger, le sommeil dure de quelques heures à un jour, et peu après le lapin retrouve sa vivacité. Par voie sous-cutanée, la dose active, chez le lapin, correspond à 0,05 gr. par kg.; une dose de 0,30 gr. par kg. est mortelle.

c) *Chat* : La dose minima active par voie buccale est de 0,03 gr. par kg. De fortes doses, 0,06-0,10 gr. par kg., ingérées provoquent un sommeil très profond pouvant durer quelques jours; l'état d'anesthésie n'est cependant pas atteint. La dose mortelle par voie buccale est de 0,20 gr. par kg.; par voie sous-cutanée, elle est de 0,10 gr. par kg..

Voici le protocole d'une expérience faite sur un chat pesant 1.600 gr. :

Le matin, à 11 h. 08, il reçoit par ingestion 0,04 gr. par kg. de phanodorme en poudre; 10 minutes après l'ingestion, le

chat chancelle fortement, il est inquiet et plaintif, bientôt il se couche sur le côté, il s'endort; 7 heures après l'ingestion il dort toujours calmement mais pas très profondément; 24 heures après l'ingestion, le chat paraît être revenu à son état normal. Un des premiers phénomènes qui se produit chez le chat, c'est la mydriase qui dure pendant tout le sommeil.

d) *Chien* : Le phanodorme agit d'une façon très semblable chez le chien et chez le chat. Le stade d'anesthésie n'est produit chez le chien qu'après des doses submortelles. En cas de mort, la respiration se paralyse la première, le système circulatoire subit, il est vrai, une action dépressive qui se manifeste finalement d'une façon très marquée.

Dose active par voie buccale = 0,04 gr. par kg.

Dose mortelle par cette même voie = 0,20 à 0,30 gr. par kg.

### Récapitulation :

|               |              | Dose somnifère<br>par kg. | Dose mortelle<br>par kg. | Proportion         |
|---------------|--------------|---------------------------|--------------------------|--------------------|
| <i>Souris</i> | Hypodermique | 7,8 cgr.                  | 55,5 cgr.                | 1 à 7              |
| <i>Lapin</i>  | »            | 5,0 »                     | 30,0 »                   | 1 à 6              |
| <i>Chat</i>   | Voie buccale | 3,0 »                     | 20,0 »                   | 1 à 6,5            |
| <i>Chat</i>   | Hypodermique | —                         | 10,0 »                   | —                  |
| <i>Chien</i>  | Voie buccale | 4,0 »                     | 20,0 à 30,0 »            | { 1 à 5<br>1 à 7,5 |

### Action sur le système cardio-vasculaire

a) *Grenouille* : Un cœur isolé de grenouille battait 43 fois par minute; l'amplitude des pulsations était de 22 mm. de Hg. ; 12 minutes après l'effet d'une solution de phanodorme à 0,02% le cœur ne battait que 39 fois par minute, quant à l'amplitude des pulsations elle n'atteignait que 17 mm. de Hg.

Un cœur isolé est arrêté environ un quart d'heure après l'administration du phanodorme en solution à 0,05%.

b) *Chat* : de 1.900 gr.; à l'état normal la pression sanguine était de 160 à 180 mm. de Hg., la fréquence des pulsations

variait de 260 à 270 par minute. Sous l'influence de 0,10 gr. de phanodorme par kg. par ingestion, il se produit un sommeil accompagné d'une chute de la pression = 140 puis 120 mm. de Hg. et un ralentissement du pouls 160 à 190 pulsations par minute. Au fur et à mesure que la pression sanguine baisse, l'amplitude des pulsations augmente.

### *Action sur la température*

Le phanodorme, contrairement à d'autres barbituriques, n'abaisse que peu la température.

IMPENS a dressé un tableau indiquant les effets comparatifs du luminal, du phanodorme et de l'acide éthyl-cyclo-hexyl-barbiturique que nous reproduisons ci-après. :

| Doses<br>poies | Acide phényl-éthyl-<br>barbiturique<br>(luminal) |          |                    |          | Acide cyclo-hexényl-<br>éthyl barbiturique<br>(phanodorme) |          |                          |          | Acide cyclo-hexyl-éthyl<br>barbiturique |          |                          |                   |
|----------------|--------------------------------------------------|----------|--------------------|----------|------------------------------------------------------------|----------|--------------------------|----------|-----------------------------------------|----------|--------------------------|-------------------|
|                | Actives                                          |          | Mortelles          |          | Actives                                                    |          | Mortelles                |          | Actives                                 |          | Mortelles                |                   |
|                | buc.                                             | ss. cut. | buc.               | ss. cut. | buc.                                                       | ss. cut. | buc.                     | ss. cut. | buc.                                    | ss. cut. | buc.                     | ss. cut.          |
| uris           | ---                                              | ---      | ---                | ---      | ---                                                        | 0.075    | ---                      | 0.10     | ---                                     | ---      | ---                      | ---               |
| at             | 0.025<br>à<br>0.03                               | 0.025    | 0.125              | 0.125    | 0.03                                                       | 0.03     | 0.20                     | 0.10     | 0.025                                   | ---      | 0.10                     | ---               |
| ien            | 0.04<br>à<br>0.05                                | 0.04     | 0.15               | 0.15     | 0.04                                                       | ---      | 0.20<br>à<br>0.30        | ---      | 0.04                                    | ---      | 0.12                     | ---               |
| pin            | 0.08                                             | 0.06     | 0.175<br>à<br>0.20 | 0.175    | 0.075                                                      | 0.05     | au-<br>dessus<br>de 0.70 | 0.30     | 0.20<br>à 0.60<br>som.<br>léger         | 0.05     | au-<br>dessus<br>de 0.80 | 0.10<br>à<br>0.20 |

Les doses s'entendent en gr. par kg. de poids d'animal.

Par la bouche, le phanodorme a été donné sous forme de poudre suspendue dans un peu d'eau, l'animal étant à jeûn ; en injections sous-cutanées après solubilisation dans une quantité suffisante de NaOH.

IMPENS ne s'est pas limité à l'étude de ces 3 corps, il en a étudié encore bien d'autres de cette série et il conclut :

« De tous ces dérivés aromatiques et hydroaromatiques de  
« la malonylurée, le luminal et le phanodorme se sont seuls  
« montrés réellement utilisables en thérapeutique. »

Cette conclusion nous paraît un peu excessive et nous y  
reviendrons plus loin dans notre discussion.

Nous ne pouvons entrer dans le détail des observations  
cliniques. Rappelons seulement que d'un grand nombre de  
travaux faits dans divers hôpitaux, il résulte que le phano-  
dorme est un somnifère très maniable, fidèle, et peu dange-  
reux.

---

## TRAVAUX PERSONNELS

---

### CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES

Pour nos expériences, nous avons injecté le phanodorme à nos animaux. Comme IMPENS, nous avons dû solubiliser préalablement ce corps. Nous avons rencontré des difficultés provenant de la faible solubilité de ce produit dans l'eau. Nous l'avons solubilisé dans une solution normale de soude caustique que nous avons neutralisée par la suite avec de l'acide chlorhydrique concentré ou en solution normale. Nous n'avons pas pu obtenir des solutions neutres, la solution même encore alcaline se précipitait déjà et devait être chauffée jusqu'à ébullition pour être éclaircie. Nous avons ainsi une solution alcaline à 1 % claire et légèrement rosée.

Nos expériences ont porté sur des animaux à sang froid (grenouille) et sur des animaux à sang chaud (cobaye, lapin). Les injections ont été faites soit sous la peau, soit dans le sang par voie artérielle.

Nous avons établi pour ces divers animaux la dose active, la dose sub-mortelle, la dose mortelle, et nous avons déterminé des doses minima actives au-dessous desquelles ne se produisait aucun phénomène visible.

---

## CHAPITRE PREMIER

### ACTION GÉNÉRALE A, TOXICITÉ

#### I. Animaux à sang froid

**Grenouilles.** — Les injections ont été faites dans le sac lymphatique thoracique de grenouilles ♂ ou ♀ par la bouche et elles ont varié de 2 à 40 egr. de phanodorme par kg.

Nous décrivons en détail l'expérience avec une dose très active mais non mortelle, c'est-à-dire 20 egr. par kg.

*Grenouille* ♀, 72 gr. Le 29 février à 17 h. = injection de 1,44 cc. de solution à 1% ; pendant les 4 premières minutes, il n'y a rien à noter.

17 h. 05 : La respiration hyoidienne qui a été préalablement de 90 par min. tombe à 68. L'attitude est encore normale ; placée sur l'assiette tournante la grenouille s'oriente ; elle cherche à fuir ; peu à peu la grenouille est moins vive, on ne peut cependant pas la mettre sur le dos, parfois encore elle cherche à se sauver.

17 h. 25 : la pupille commence à se rétrécir, la respiration hyoidienne continue à se ralentir et devient plus faible ; quant à la respiration abdominale, elle se ralentit en même temps qu'elle devient toujours plus irrégulière.

17 h. 35 : la grenouille se tient moins bien dans le bocal, elle se laisse glisser sur ses pattes, la tête se rapproche du sol.

17 h. 45 : elle ne fuit pas d'elle-même et beaucoup moins facilement quand on l'approche.

17 h. 50 : quand on la prend dans la main, elle ne se débat que mollement, bientôt la spontanéité disparaît, donc environ 50 minutes après l'injection.

Mise sur le dos, elle réussit encore à se retourner, non plus du premier coup, mais seulement après des efforts plus ou moins prolongés et d'une façon toujours plus inhabile. Les réflexes sont vifs, la pupille est rétrécie de moitié.

18 h. : l'animal se laisse mettre sur le dos, les membres ne sont plus ramenés vers le corps. La peau des régions thoracique et abdominale est rosée (nous trouvons ce caractère avec une grande fréquence chez les grenouilles injectées), la respiration hyoïdienne tend à disparaître, la respiration abdominale n'existe plus.

18 h. 15 : le nez touche l'assiette, à ce moment, on constate des réflexes adaptés tels qu'on les trouve dans certains stades d'intoxication par la valériane (MAYOR), le chloralose (WIKI) et certains autres hypnotiques (WIKI). Voici en quoi cela consiste : le pincement d'un doigt ne produit plus un mouvement de fuite, mais le retrait de la patte correspondante ; le pincement du flanc produit un mouvement de la patte correspondante qui essaye de repousser la pince. Le pincement de la région anale est suivi d'un mouvement des deux pattes pour essuyer la partie pincée. Une gouttelette d'acide acétique dilué mise sur la région frontale produit un mouvement d'un ou de deux bras qui viennent essuyer la partie irritée. Les réflexes de défense restent localisés, l'animal ne fuit plus.

Bientôt après, ces réflexes adaptés deviennent de moins en moins nets et diminuent de plus en plus pour disparaître finalement, l'animal est alors flasque.

18 h. 30 : La flaccidité est absolue, la pupille ponctiforme ; on peut étendre la patte postérieure sans que la grenouille réagisse. Très fortement pincé, l'animal ébauche quelques mouvements de défense à peine perceptibles.

19 h., soit 2 h. après l'injection, la grenouille est en état de mort apparente, mais le cœur bat régulièrement 48 fois par minute. Le lendemain matin, 1er mars, la grenouille n'a pas changé d'aspect, le cœur très affaibli bat 44 fois par minute. La coloration rosée du ventre et de la région thoracique est très marquée ; il n'y a plus que des traces de réflexes.

Au début de l'après-midi, les battements du cœur sont inappréciables.

24 heures après l'injection, la grenouille semble morte, tous les réflexes sont abolis. Seul l'examen microscopique de la membrane interdigitale montre nettement la persistance de la circulation sanguine dans les capillaires.

40 heures après l'injection, soit le 2 mars au matin, la grenouille commence à se réveiller ; la pupille est moins étroite ; peu à peu, les réflexes réapparaissent, la grenouille ne se tient pas encore normalement, la tête touche le fond du bocal.

45 heures après l'injection les battements du cœur sont visibles, bientôt la respiration hyoïdienne puis l'abdominale reprennent ; la pupille s'élargit notablement et la vivacité revient ; l'animal cherche à se sauver quand on l'approche.

48 heures après l'injection, la grenouille est vive comme en son état normal, la coloration rose a disparu dans les régions thoracique et abdominale.

En variant les doses nous avons pu établir ce qui suit :

2 et 3 cgr. par kg. se sont montrés inactifs, nous n'avons rien observé à l'œil nu.

4 et 6 cgr. par kg. peuvent être considérés comme les doses minima actives. Ces doses ont simplement produit un faible aplatissement de la grenouille, la vivacité a disparu, l'animal réussit cependant à se retourner sur l'assiette tournante avec peine, il est vrai, une heure après l'injection la spontanéité n'est pas perdue ; donc il n'y a pas de sommeil.

Avec 8 et 10 cgr. par kg. les grenouilles peuvent pendant tout le cours de l'action du médicament se retourner avec plus ou moins de peine. La spontanéité est très diminuée, la respiration hyoïdienne un peu ralentie.

L'effet hypnotique est déjà plus marqué chez les grenouilles qui ont reçu 13 et 15 cgr. par kg., ce sont des doses moyennes. La respiration hyoïdienne se ralentit passablement surtout avec la dose de 15 cgr. par kg. La pupille se rétrécit très notablement, les réflexes sont intacts, on voit apparaître

des réflexes adaptés, peu à peu la spontanéité se perd. A aucun moment de l'action la grenouille n'est flasque, 3 heures après l'injection elle ne peut pas, malgré ses efforts, se retourner quand on la met sur le dos.

Il y a une grande différence entre l'effet produit par 15 cgr. et celui produit par 20 cgr. par kg., cette dernière dose étant déjà submortelle ; la zone maniable active nous paraît varier entre 8 ou 10 et 18 cgr. par kg.

Nous avons régulièrement constaté la mort de la grenouille à partir de 22 cgr. par kg. en un temps plus ou moins long, suivant que nous avons injecté 22, 25, 30, 35 ou 40 cgr. par kg.

#### *Protocole d'une expérience faite avec une dose mortelle.*

*Grenouille* ♀ 65 gr. qui reçoit 35 cgr. par kg. donc 2.275 cc. de solution à 1%.

15 h., nous faisons l'injection. Peu à peu, la grenouille devient plus molle, elle se déprime rapidement, nous assistons à son aplatissement progressif.

17 h. 15, nous enregistrons l'abolition des réflexes, le cœur bat 32 fois par minute. Le lendemain matin, les battements du cœur ne sont plus visibles, seul l'examen microscopique décele la circulation capillaire dans la membrane interdigitale.

24 heures après l'injection la circulation capillaire est notablement ralentie.

Le surlendemain de l'injection, la grenouille est morte, déjà raide, la mort remonte donc à plusieurs heures. L'autopsie macroscopique ne montre rien de spécial.

La mort a été plus rapide avec une dose de 40 cgr. par kg. L'expérience a été faite chez une *grenouille* ♂ de 26 gr. qui a reçu 1,04 cc. de solution à 1%.

Une heure après l'injection, la flaccidité est complète.

1 h. 30 après l'injection, les respirations hyoïdiennes et abdominales ainsi que les réflexes sont abolis, les battements du cœur sont encore visibles.

La mort survient 13 à 14 heures après l'injection.

L'autopsie macroscopique n'indique rien de spécial, le cœur est arrêté en contracture.

Les doses de 20 et 22 cgr. par kg. peuvent être considérées comme submortelles ; de deux grenouilles ayant reçu 22 cgr., l'une est morte, l'autre après une intoxication très marquée s'est peu à peu rétablie ; pendant son sommeil, nous avons observé pour la première fois des secousses rappelant des convulsions.

*Toxicité comparée à celle des autres barbituriques.*

Voici le résultat d'expériences que M. le Professeur WIKI a bien voulu nous communiquer.

N. B. — La quantité du médicament s'entend par kg. de grenouille en gr.

Les injections ont été faites dans le sac lymphatique thoracique.

|                                           | Dose somnifère | Dose mortelle |
|-------------------------------------------|----------------|---------------|
| Luminal-natrium.                          | 0.05           | 0.40 à 0.45   |
| Dial-natrium.                             | 0.03 à 0.04    | 0.06 à 0.08   |
| Ac. allylisopropyl-<br>barbiturique (546) | 0.04           | 0.15 à 0.16   |
| Véronal-natrium.                          | 0.08           | 0.15          |

Voici les résultats pris dans Hefter I, page 448, qui sont bien différents de ceux obtenus par M. le Professeur WIKI.

|          | Dose somnifère | Dose mortelle |
|----------|----------------|---------------|
| Véronal  | 0.18 à 0.20    | 1.0 à 1.60    |
| Nirvanol | 0.05           | 0.10          |
| Luminal  | 0.15           | —             |
| Dial     | —              | —             |

FLURY und ZERNIK : Zusammenstellung der toxischen und letalen Dosen für die Gebräuchlichsten Gifte und Versuchstieren, Emil Abderhalden Handbuch der biologischen arbeitsmethoden Lieferung 251 (1928).

|         |               |                |               |
|---------|---------------|----------------|---------------|
| Luminal | dose mortelle | inject. hypod. | 0.50 (IMPENS) |
| Dial    | »             | »              | 0.25          |
| Véronal | »             | »              | 1,0-1,6       |

## 2. Animaux à sang chaud.

### α Cobayes.

Les injections ont toujours été faites sous la peau.

10 cgr. par kg. représentent une dose très active sans pourtant que la vie soit mise en danger. Voici les différents phénomènes qui se sont produits avec cette dose :

*Cobaye ♂ pesant 350 gr.*

Pulsations = 240 par minute

Respirations = 120 » »

Température = 37,5°

Le cobaye a reçu, le 5 mars à 16 h. 45, 3.5 cc. de solution à 1 %. L'injection ne paraît pas douloureuse, le cobaye ne cherchant pas à mordiller l'endroit de la piqûre. L'animal mis dans sa cage paraît inquiet mais ne montre pas d'agitation particulière, il cherche à fuir. Peu à peu, il chancelle, tombe sur le flanc pour se relever promptement.

*10 minutes après l'injection* : il ne se laisse pas mettre sur le côté.

*15 minutes après l'injection* : il accepte la position sur le flanc, puis reste sur le dos quand on l'y met ; la respiration est déjà ralentie (100 par minute). Il y a un certain frémissement des pattes, parfois un peu de grincement des dents.

*20 minutes après l'injection* : il accepte n'importe quelle position, il dort, et respire toujours plus lentement, 90 puis 68 fois par minute. la température baisse, 36,8° puis 36,1°.

*1 heure après l'injection* : la température est au-dessous de 35°, le sommeil est très profond, le cobaye est en résolution musculaire, le museau prend une teinte rose brique, le frémissement des pattes se note assez régulièrement, les réflexes sont conservés.

Cet état dure sans modifications visibles pendant l'heure qui suit, la respiration se ralentit encore.

*1 h. 30 après l'injection* : l'animal ne respire plus que 36 fois par minute, les battements du cœur se maintiennent réguliers et de la même fréquence, la température reste au-dessous de 35° ; les réflexes sont abolis sauf le palpébral qui existe encore faiblement.

*2 h. après l'injection* : la flaccidité est absolue, l'animal ne respire que 30 à 35 fois par minute.

*16 h. après l'injection* : soit le 6 mars au matin, le cobaye est réveillé ; le péristaltisme a été augmenté, une diarrhée abondante en donnant la preuve. L'animal est encore un peu engourdi, peu à peu cependant la vivacité revient, les mouvements respiratoires reprennent leur fréquence habituelle.

*22 h. après l'injection* : la température est très élevée (39.5°), le cobaye est en excitation, il cherche à ronger tout ce qu'il trouve.

*40 h. après l'injection* : soit le 7 mars à 9 h. du matin, la température est revenue à 37,5°, l'animal paraît être de nouveau dans son état normal, la coloration rose brique du museau, quoiqu'un peu diminuée, persiste encore.

En variant les doses comme pour les grenouilles, nous avons pu établir les faits suivants :

*1 ou 2 cgr. par kg.* n'ont produit aucun phénomène visible.

*3 cgr. par kg.* représentent la dose minima active. Sous l'influence de cette quantité, il n'apparaît qu'une faible dépression aboutissant au bout d'une heure à un sommeil léger qui dure environ 30 minutes. Pendant le sommeil, le cobaye était couché sur le flanc, on notait un ralentissement marqué de la respiration.

*4 à 10 cgr. par kg.* Ces doses nous ont permis de constater l'augmentation de l'effet hypnotique d'une façon assez régulière.

|                |                         |                 |
|----------------|-------------------------|-----------------|
| 4 cgr. par kg. | procurent un sommeil de | 30 minutes env. |
|----------------|-------------------------|-----------------|

|           |                |
|-----------|----------------|
| 5 » » » » | 45 à 50 min. » |
|-----------|----------------|

|           |                  |
|-----------|------------------|
| 7 » » » » | 3 heures environ |
|-----------|------------------|

|           |                  |
|-----------|------------------|
| 9 » » » » | 6 heures environ |
|-----------|------------------|

*14 et 15 cgr. par kg.* Avec ces doses on arrive à la mort de l'animal.

Le *cobaye*, qui a reçu 15 cgr. par kg. le 21 février à 16 h. 45, était un mâle pesant 365 gr.

*10 minutes après l'injection* : le sommeil est déjà profond, la respiration est notablement ralentie.

*30 minutes après l'injection* : tous les réflexes sont abolis et la flaccidité est absolue ; la température est au-dessous de 35°, les battements du cœur ne sont, par contre, que peu ralentis.

*2 h. 15 après l'injection* : l'animal est encore dans le même état ; nous le quittons.

*16 h. après l'injection*, soit le 22 février à 8 h. 30 du matin, le cobaye est trouvé mort déjà raide, la mort remonte donc à plusieurs heures.

*Autopsie.* — Macroscopiquement le rein est un peu enflammé, la région corticale présente à la coupe des stries blanchâtres, l'urine est albumineuse. Le poumon est asphyxique, l'endroit de l'injection ne montre rien de spécial.

*12 et 13 cgr. par kg.*, considérés comme des doses sub-mortelles, ont produit un sommeil très profond commençant déjà 10 minutes après les injections et durant environ 10 heures. Après ce sommeil, les cobayes étaient excités ce qui était prouvé par le besoin de ronger et par la hausse très marquée de la température qui, après un intervalle de 12 à 15 heures, retourne à son niveau normal.

La zone maniable active peut se placer entre les doses de 7 à 11 cgr. par kg.

La teinte rouge brique du museau n'a que rarement été constatée.

En résumé, après une dose un peu forte, sans que l'on note un stade d'excitation préalable, il s'établit chez l'animal : du calme et de la dépression qui aboutit au sommeil. Ce sommeil devient profond, la notion de la position est perdue et l'on arrive au sommeil anesthésique qui se caractérise par la perte des réflexes ou par leur très forte diminution. Pendant ce temps, il se produit un ralentissement très marqué de la respiration et une chute notable de la température qui baisse

de 4 degrés et même davantage. A un sommeil de quelques heures succède un réveil progressif de l'animal. Avant d'entrer dans son état normal, le cobaye passe par un stade d'agitation qui ne va pas cependant jusqu'à l'état convulsif, mais qui se manifeste par une sorte de délire (rongements), une irritabilité permanente et une élévation de la température qui dépasse la normale.

### *Toxicité comparée*

Voici le résultat d'expériences que M. le Professeur WIKI nous a obligeamment transmis.

Les injections ont aussi été hypodermiques.

|                                    |               |                                                     |              |
|------------------------------------|---------------|-----------------------------------------------------|--------------|
| Dial-natrium                       | dose mortelle | 10 cgr. p. kg.                                      | solut. à 2‰  |
| Luminal-natrium                    | »             | 11 cgr. p. kg.                                      | solut. à 2‰  |
| Véronal-natrium                    | »             | 33 cgr. p. kg.                                      | solut. à 4‰  |
| 546 (ac. allyl-iso-propyl-barbit.) | »             | { 8 cgr. p. kg.<br>10 cgr. p. kg.<br>12 cgr. p. kg. | (en 3 jours) |
|                                    | »             |                                                     | (en 2 jours) |
|                                    | »             |                                                     | (en 12 h.)   |
|                                    |               |                                                     | solut. à 2‰  |

### **β Lapins.**

Comme procédé, nous avons choisi des injections hypodermiques pratiquées habituellement au niveau du dos, entre les omoplates comme chez les cobayes.

Les doses très actives et bien supportées se placent entre 10 et 15 cgr. par kg. Nous décrirons en détail ce qui s'est passé avec une dose de 12 cgr. chez un *lapin mâle* gris pesant 2,050 kg.

Battements cardiaques = 220 par minute

Respirations = 100 » »

Température = 39°.

Le 4 mai à 10 h. 55 : nous lui injectons 12 cgr. par kg., ce qui fait 24.6 cc. de solution à 1‰ ; l'injection ne paraît pas douloureuse, le lapin reste tranquille ou se promène un peu dans sa cage. Nous n'observons rien de particulier pendant les premières minutes qui suivent l'injection ; peu à peu, l'animal paraît inquiet.

11 h. 05 : la respiration se ralentit.

11 h. 10 : l'animal est un peu déprimé, il ne reste pas sur le côté, mais bientôt il commence à traîner le train postérieur qui peu à peu se parésie, le train antérieur est plus ou moins normal. Le lapin reste sur les hanches ; après des tentatives vaines, on finit par pouvoir le mettre sur le côté.

11 h. 15 : le lapin est plus déprimé ; nous notons à ce moment :

Pulsations = 190 par min.

Respirations = 80 » »

Température = 38,6°.

La pupille est rétrécie.

11 h. 25 : il dort et accepte n'importe quelle position, les réflexes au pincement, le palpébral et les tendineux sont très vifs, le lapin est en résolution musculaire.

Pulsations = 175 par min.

Respirations = 32 (profondes)

Température = 36,9°.

11 h. 35 : le sommeil est devenu très profond.

Réflexes au pincement = presque abolis.

Réflexes tendineux = très nets

Réflexe palpébral = diminué.

11 h. 45 : même état qui dure sans grand changement jusque vers 16 heures.

15 h. : le sommeil est toujours profond, l'animal est flaccide, le cœur bat assez régulièrement, les respirations sont toujours lentes, elles sont de 30 par minute, régulières et profondes. La température est au-dessous de 35°.

15 h. 30 : même état, réflexes au pincement très diminués, le palpébral et les tendineux positifs.

16 h. : le sommeil persiste mais la tonicité revient plus ou moins, la respiration s'accélère un peu, il y a un petit tremblement des pattes.

16 h. 30 : les réflexes sont normaux, la tonicité musculaire est plus marquée, le lapin n'accepte plus n'importe quelle position, le sommeil est plus léger et le train postérieur est encore parésié.

16 h. 45 : il ne reste que de la somnolence, le lapin fait parfois quelques mouvements mais il traîne encore le train postérieur.

17 h. : il respire 50 fois par minute, il réagit quand on le prend, il est froid au toucher.

17 h. 30 : somnolence, la température est encore au-dessous de 35°, la pupille est moins étroite.

18 h. : il est réveillé et se met sur ses pattes, il chancelle encore un peu mais reprend bientôt de l'assurance ; la température commence à remonter (35,6°).

18 h. 15 : il ronge continuellement les barreaux de sa cage, il est en subdélire.

Le lendemain matin, 5 mai, il est de nouveau vif comme à l'ordinaire. Le sommeil a duré environ 6 heures.

En variant les doses, nous avons pu établir les faits suivants :

*1 cgr. par kg.* ne produit aucun effet visible.

*3 et 5 cgr. par kg.* produisent un peu de somnolence et un ralentissement marqué de la respiration pendant 1 h. à 1 h. 15, ces doses peuvent être considérées comme minima actives.

*7 cgr. par kg.* peuvent être considérés déjà comme une dose somnifère. Le lapin auquel on a injecté cette dose a dormi pendant environ 30 minutes d'un sommeil léger, il garde ses réactions au pincement, le sommeil apparaissait environ 45 minutes après l'injection.

*9 et 10 cgr. par kg.* ont produit un sommeil de 2 h. à 2 h. 15 environ.

*13, 15 et 16 cgr. par kg.* Ces doses ont produit les effets indiqués au tableau décrit ci-dessus, les phénomènes observés s'accroissent, nous arrivons aux doses submortelles.

*18 et 20 cgr. par kg.* se sont montrés doses mortelles. Voici ce que nous avons observé avec ces dernières doses : le *lapin mâle* pesant environ 1.780 kg. et qui a reçu 20 cgr. par kg. est mort en quelques heures.

Le 2 mai, à 11 h. 30, il reçoit 35,6 cc. de solution.

11 h. 45 : le sommeil est très profond, l'animal est en

résolution musculaire ; les réflexes, sauf le palpébral, sont abolis, la pupille est ponctiforme.

12 h. : il est en état de flaccidité absolue, la respiration qui, au préalable était de 90 par minute, tombe à 30 environ ; la température s'est abaissée de 38,5 à 35°.

14 h. : nous trouvons l'animal mort ; la mort s'est donc produite en un court laps de temps pas exactement contrôlé.

*Autopsie.* — Le poumon présente des taches rouge violet, le foie et les reins sont un peu congestionnés.

La mort est survenue aussi chez le *lapin* qui a reçu 18 cgr. par kg.

La zone maniable active peut se placer entre 7 et 12 ou 13 cgr. par kg.

L'action générale du phanodorme est la même chez le lapin et chez le cobaye, le médicament met cependant plus de temps à agir chez le lapin.

En résumé, après une forte dose active, nous avons un tableau rappelant beaucoup celui établi chez le cobaye. Le lapin, sans présenter de phase d'excitation préalable, se déprime, tombe dans un sommeil de plus en plus profond ; le stade de la résolution musculaire est atteint. Il y a un ralentissement très marqué de la respiration, par contre, un ralentissement insignifiant des battements cardiaques. Il se produit une forte baisse de la température, la pupille se rétrécit notablement. Au sortir du sommeil qui dure quelques heures, le lapin entre dans un stade d'excitation cérébrale (rongement) une sorte de délire, sans agitation motrice. La température ne remonte que lentement. Sauf cette dernière particularité, le cobaye et le lapin se comportent de la même façon.

### *Toxicité comparée*

*D'après IMPENS. Injections sous-cutanées.*

|                      | Dose efficace<br>en gr. par kg. | Dose mortelle<br>en gr. par kg. |
|----------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| Luminal . . . . .    | 0.06                            | 0.175                           |
| Phanodorme . . . . . | 0.05                            | 0.30                            |

Nous aurons à discuter plus loin la différence entre les résultats obtenus par IMPENS et les nôtres. D'après nos expériences nous avons :

Phanodorme. Dose efficace 0.10 à 0.12. Dose mortelle 0.18.  
Ces doses s'entendent en gr. par kg. d'animal.

FLURY et ZERNICK : Emil Abderhalden. Handbuch der biologischen arbeitsmethoden. Lief. 251 (1928).

|                 |                      |                |
|-----------------|----------------------|----------------|
| Luminal . . . . | Dose mortelle hypod. | 0,175 (IMPENS) |
| Dial. . . . .   | »        »        »  | 0,10           |
| Véronal . . . . | »        »        »  | 0,30-0,45.     |

---

## B) ACCOUTUMANCE. ACCUMULATION

---

Le phanodorme employé d'une manière prolongée peut-il donner lieu à des phénomènes d'accumulation ou, au contraire, à des phénomènes d'accoutumance ?

Nous avons fait des injections répétées chez le cobaye et chez le lapin, pour voir si l'effet du phanodorme restait le même ou si, au cours des injections, il variait.

### I. Cobaye.

Trois expériences ont été faites chez ces animaux et en voici les résultats :

*Cobaye* /a ♂ pesant 470 gr.

Pulsations        = 226 par minute

Respirations     = 90    »        »

Température     = 38,5°.

Il a reçu 13 injections hypodermiques de 7 cgr. par kg. Nous avons employé une solution de phanodorme alcaline à 1 %.

| Date     | Injections      | Cgr. par kg. | Effet                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Durée approximative du sommeil |
|----------|-----------------|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|
| Avril 25 |                 |              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                |
| 18 h.    | 1 <sup>re</sup> | 7            | Inquiétude, perte de l'équilibre. 18 h. 15, l'animal est très déprimé, il dort, peu à peu les réflexes s'affaiblissent, respirations = 45 par minute.<br>18 h. 30, sommeil calme et sans secousses, température en baisse (36,8°). 19 h. sommeil profond, 35 à 40 resp. par min., température au-dessous de 35°, le lendemain matin, réveillé et vif.        | dépasse<br>1 h.                |
| Avril 26 |                 |              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                |
| 10 h.    | 2 <sup>me</sup> | 7            | 10 h. 10 = sommeil, quelques secousses des pattes, les réflexes d'abord très vifs diminuent,<br>11 h. sommeil profond, 35 à 40 resp. par min. Température au-dessous de 35°. Cœur normal.<br>12 h., même état.<br>14 h. 15, somnolence, l'animal est encore sur le flanc.<br>15 h., il circule dans sa cage, la température remonte, il respire normalement. | 4 heures                       |
| Avril 27 |                 |              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                |
| 9 h. 10  | 3 <sup>me</sup> | 7            | Légère excitation. 9 h. 20, il se met sur le flanc. 9 h. 25, sommeil. 10 h. 30, sommeil profond, secousses des pattes, salivation assez abondante, 35 resp. par min.                                                                                                                                                                                         | 4 heures.                      |

| Date                | Injections      | Cgr. par kg. | Effet                                                                                                                                                                                                                                                           | Durée approximative du sommeil  |
|---------------------|-----------------|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|
|                     |                 |              | Température au-dessous de 35°. 11 h. 15, même état. 14 h. 15, réveillé, mais encore un peu déprimé.                                                                                                                                                             |                                 |
| Avril 30            |                 |              |                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                 |
| 10 h. 45.           | 4 <sup>me</sup> | 7            | 10 h. 55, sur le flanc. 11 h. 10 sommeil, réflexe palpébral fortement diminué. 11 h. 30, sommeil calme, quelques secousses des pattes postérieures. 14 h., très somnolent. 14 h. 45, réveillé mais encore déprimé, peu d'équilibre, diarrhée, 16 h. vif.        | 3 h. 30                         |
| Mai 1 <sup>er</sup> |                 |              |                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                 |
| 10 h. 30.           | 5 <sup>me</sup> | 7            | Assez vite chancelant, 10 h. 40, sur le flanc. 10 h. 45, sommeil. 11 h. 15, il dort profondément, est en résolution musculaire. 12 h., même état. Température au dessous de 35°. 30 et 35 resp. par min. 15 h., réveillé, il se promène dans sa cage. diarrhée. | Plus d'une heure, moins de 4 h. |
| Mai 2               |                 |              |                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                 |
| 10 h. 30.           | 6 <sup>me</sup> | 7            | 10 h. 45, sommeil 11 h. 30, sommeil profond, frémissement des pattes. Température au-dessous de 35°. 14 h. 15, réveillé, diarrhée abondante.                                                                                                                    | Moins de 3 h.                   |

| Date               | Injec-<br>tions  | Cgr.<br>par kg. | Effet                                                                                                                                                                                                                         | Durée approxima-<br>tive du sommeil |
|--------------------|------------------|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| Mai 3<br>11 h.     | 7 <sup>me</sup>  | 7               | Il ne commence à dormir qu'à 11 h. 25. 14 h. somnolent. Il devient bientôt plus vif, il est d'aspect maladif, diarrhée.                                                                                                       | 2 h. 30                             |
| Mai 4<br>10 h. 30. | 8 <sup>me</sup>  | 7               | Le cobaye a maigri de 70 gr. Cette injection ne produit pas de vrai sommeil, mais seulement de la somnolence 11 h. 30, il se remet sur ses pattes.                                                                            | Pas de<br>vrai<br>sommeil.          |
| Mai 5<br>10 h. 15. | 9 <sup>me</sup>  | 7               | 10 h. 35, sommeil profond. 12 h., sommeil plus léger. 12 h. 20, somnolence. 14 h. 15, réveillé.                                                                                                                               | 1 h.45                              |
| Mai 7<br>11 h.     | 10 <sup>me</sup> | 7               | Au bout de quelques min., il perd l'équilibre. 11 h. 15, il tombe sur le flanc et s'endort. 12 h., sommeil. 14 h., réveillé.                                                                                                  | Moins<br>de 2 h.                    |
| Mai 8<br>10 h. 30. | 11 <sup>me</sup> | 7               | 10 h. 45, il s'endort. 11 h. 30, sommeil profond, flaccidité, réflexes très diminués, frémissement des pattes, température au-dessous de 35°, 30 resp. par min. 14 h., somnolence, le cobaye est encore déprimé et somnolent. | 3 h.                                |

| Date      | Injec-<br>tions  | Cgr.<br>par kg. | Effet                                                                                                                                                                                                                                                                              | Durée approxima-<br>tive du sommeil |
|-----------|------------------|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| Mai 9     |                  |                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                     |
| 10 h. 15. | 12 <sup>me</sup> | 7               | 10 h. 30, sommeil. 10 h. 45, sommeil très profond, réflexes presque abolis. 11 h. 15, flaccidité, température au-dessous de 35°, environ 30 resp. par min. 12 h., même état. 14 h., somnolence. 14 h. 30, le cobaye se réveille mais reste déprimé.                                | 3 h. 30                             |
| Mai 10    |                  |                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                     |
| 10 h. 45. | 13 <sup>me</sup> | 7               | 11 h., il dort, le sommeil devient vite très profond. 12 h., flaccidité, température au-dessous de 35°, 25 à 30 resp. par min., les battements cardiaques sont affaiblis. 14 h., même état, réflexes abolis, la resp. continue à se ralentir. 16 h., aucun changement. 19 h. mort. | Mort<br>8 h. après<br>l'injection.  |

*Autopsie.* — Macroscopiquement, le poumon présente des taches rouge foncé, le rein très congestionné est noirâtre dans la région corticale, le centre est rose légèrement violacé. Sous la peau, qui présente un aspect tanné, des collections purulentes se sont formées aux endroits des injections, mais les plèvres, le péritoine et les organes internes ne présentent pas de signes d'infection. Ces abcès ont peut-être diminué la résistance du cobaye.

Au total, en tenant compte, à partir de la 8<sup>me</sup> injection, de son amaigrissement, le cobaye a reçu 39.83 cgr. de phanodorme dans l'espace de 16 jours, ce qui fait 91 cgr. par kg.

*Cobaye* b) ♂ pesant 400 gr.

Pulsations 190 par minute

Respirations = 90 » »

Températ. = 38,5°.

Il a reçu 23 injections hypodermiques dont :

19 de 8 cgr. par kg.

1 14 » » »

1 17 » » »

2 20 » » »

Nous avons employé une solution alcaline de phanodorme à 1%.

| Date      | Injec-<br>tions | Cgr.<br>par kg. | Effet                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Durée approxima-<br>tive du sommeil |
|-----------|-----------------|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| Juin 8    |                 |                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                     |
| 17 h. 50. | 1 <sup>re</sup> | 8               | 18 h. Après s'être déprimé rapidement, le cobaye commence à dormir, il accepte n'importe quelle position. 18 h. 30, sommeil calme et profond, 45 resp. par min., température 35,5°. 19 h., résolution musculaire, température au-dessous de 35°, 35 resp. par min., le cœur bat normalement. Le lendemain matin, réveillé. | Dépasse<br>1 h.                     |
| Juin 9    |                 |                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                     |
| 9 h. 40.  | 2 <sup>me</sup> | 8               | 9 h. 50, le sommeil commence et devient très profond. 10 h. 30, les réflexes sont fortement diminués, 40 resp. par min., température 36,3° 11 h., même état, flaccidité. Température au-dessous de 35°, 35 resp. par min. 11 h. 45, état sans changement.                                                                  | 2 h. 30                             |

| Date                 | Injections      | Cgr.<br>par kg. | Effet                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Durée approximative du sommeil |
|----------------------|-----------------|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|
|                      |                 |                 | 12 h. 15, le sommeil est plus léger, les réflexes sont plus nets. 12 h. 30, l'animal est somnolent. 14 h., il est réveillé et vif.                                                                                                                                                                |                                |
| Juin 10<br>10 h.     | 3 <sup>me</sup> | 8               | 10 h. 10, sommeil. 10 h. 30, le cobaye dort profondément. Chute habituelle de la température et ralentissement de la respiration. 14 h., réveillé.                                                                                                                                                | Moins de<br>3 h. 30.           |
| Juin 11<br>9 h. 20.  | 4 <sup>me</sup> | 8               | 9 h. 30, le cobaye commence à dormir. 10 h. 30, résolution musculaire, diminution marquée des réflexes, température au-dessous de 35° 30 resp. par min., frémissement des pattes. 11 h. 30, même état. 12 h., sommeil plus léger. 12 h. 30, somnolence. 14 h., animal vif, 80 à 85 resp. par min. | 3 h.                           |
| Juin 12<br>11 h. 30. | 5 <sup>me</sup> | 8               | 11 h. 45, sommeil. 15 h., réveillé et vif.                                                                                                                                                                                                                                                        | Moins de<br>3 h.               |
| Juin 13<br>14 h. 45. | 6 <sup>me</sup> | 8               | 14 h. 50, sommeil. 15 h. 30, résolution musculaire, sommeil calme et profond. 17 h. 15, même état, température au-dessous de 35°, 30 à 35 resp. par min., relâchement sphinctérien = diarrhée                                                                                                     | 3 h. 30                        |

| Date                 | Injections       | Cgr. par kg. | Effet                                                                                                                                                                                                                                                             | Durée approximative du sommeil |
|----------------------|------------------|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|
|                      |                  |              | profuse. 18 h. 30, l'animal se réveille mais reste chancelant, 19 h., il se promène dans sa cage, 45 à 50 resp. par min.                                                                                                                                          |                                |
| Juin 14<br>9 h. 20.  | 7 <sup>me</sup>  | 8            | 9 h. 30, sommeil. 10 h., résolution musculaire, diminution des réflexes. 11 h. 30 même état, variation habituelle de la température et de la respiration. 12 h., sommeil plus léger. 12 h. 15, le sommeil fait place à de la somnolence. 14 h., l'animal est vif. | 2 h. 45                        |
| Juin 15<br>15 h. 55. | 8 <sup>me</sup>  | 8            | Sommeil habituel, l'animal se réveille à 18 h. 30.                                                                                                                                                                                                                | 2 h. 30                        |
| Juin 16<br>10 h.     | 9 <sup>me</sup>  | 8            | 10 h. 10, le sommeil commence. 12 h., il est très profond. 14 h., le cobaye est réveillé.                                                                                                                                                                         | Moins de 3 h.                  |
| Juin 18<br>13 h. 50. | 10 <sup>me</sup> | 8            | 14 h., l'animal dort. 16 h. 15 il devient somnolent.                                                                                                                                                                                                              | 2 h. 15                        |
| Juin 19<br>16 h.     | 11 <sup>me</sup> | 8            | Le sommeil commence comme à l'ordinaire, 10 min. après l'injection pour cesser à 18 h. 15.                                                                                                                                                                        | 2 h.                           |

| Date                            | Injections       | Cgr.<br>par kg. | Effet                                                                                                                                                                                                                      | Durée approxi-<br>mative du sommeil |
|---------------------------------|------------------|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| <p>Juin 20</p> <p>15 h. 10.</p> | 12 <sup>me</sup> | 8               | Le cobaye n'a pas varié de poids, le sommeil commence à 15 h. 25. 16 h., temp. au-dessous de 35°, 30 à 35 resp. par min., résolution musculaire. 17 h. 15, réveil du cobaye.                                               | 1 h. 50                             |
| <p>Juin 21</p> <p>9 h. 45.</p>  | 13 <sup>me</sup> | 8               | Le sommeil s'installe vers 10 h. 14 h., l'animal est réveillé.                                                                                                                                                             | Moins de 4 h.                       |
| <p>Juin 22</p> <p>11 h..</p>    | 14 <sup>me</sup> | 8               | 11 h. 10, sommeil. 11 h. 30, l'animal dort profondément 14 h. 15, réveillé.                                                                                                                                                | Moins de 3 h.                       |
| <p>Juin 26</p> <p>16 h.</p>     | 15 <sup>me</sup> | 8               | Sommeil habituel, au bout de 10 min. l'animal se réveille à 18 h. 15, diarrhée abondante.                                                                                                                                  | 2 h.                                |
| <p>Juin 27</p> <p>10 h.</p>     | 16 <sup>me</sup> | 8               | Début du sommeil 10 h. 10. 12 h. 15, le sommeil fait place à de la somnolence, température = 35°, 40 resp par min. 14 h., l'animal est vif, 80 resp. par min.                                                              | 2 h.                                |
| <p>Juin 28</p> <p>10 h.</p>     | 17 <sup>me</sup> | 8               | Le cobaye s'endort à 10 h. 10, à 10 h. 30 le sommeil est très profond, les réflexes sont abolis. 11 h. 15, même état, température au-dessous de 35°, 30 resp. par min. Diarrhée profuse. 12 h. même état. 14 h., réveillé. | Moins de 3 h. 30.                   |

| Date      | Injec-<br>tions  | Cgr.<br>par kg. | Effet                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Durée approxima-<br>tive du sommeil |
|-----------|------------------|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| Juin 29   |                  |                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                     |
| 9 h. 50.  | 18 <sup>me</sup> | 8               | Le sommeil commence apr.<br>quelques minutes. 11 h., le<br>cobaye dort très profondé-<br>ment, les réflexes sont abo-<br>lis, tempér. au-dessous de<br>35°, 35 resp. par min. 12 h.,<br>même état. 13 h. 30, som-<br>nolence, le cobaye est en-<br>core sur le flanc. Tempéra-<br>ture 35°, 40 resp. par min.<br>Diarrhée abondante. 14 h.,<br>l'animal se remet sur ses<br>pattes. | 3 h. 30                             |
| Juin 30   |                  |                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                     |
| 10 h. 15. | 19 <sup>me</sup> | 8               | Sommeil habituel. 14 h., ré-<br>veillé.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Moins<br>de 3 h. 30                 |
| Juillet 2 |                  |                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                     |
| 15 h. 20. | 20 <sup>me</sup> | 14              | Le sommeil commence au<br>bout de quelques minutes.<br>15 h. 45, abolition des ré-<br>flexes. 16 h., 25 à 30 resp.<br>par min., température au-<br>dessous de 35°, sommeil<br>anesthésique. Le cobaye se<br>réveille vers 18 h. 45.                                                                                                                                                 | 3 h. 15                             |
| Juillet 3 |                  |                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                     |
| 16 h. 30. | 21 <sup>me</sup> | 17              | Sommeil très profond au<br>bout de quelques minutes.<br>18 h., sommeil anesthésique<br>abolition des réflexes, 25<br>resp. par min. Température<br>au-dessous de 35°. Les bat-<br>tements cardiaques ne va-                                                                                                                                                                         | Dépasse<br>2 h. 30                  |

| Date      | Injec-<br>tions  | Cgr.<br>par kg. | Effet                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Durée approxima-<br>tive du sommeil             |
|-----------|------------------|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
|           |                  |                 | rient pas de fréquence, le<br>lendemain matin le cobaye<br>est réveillé, diarrhée abon-<br>dante.                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                 |
| Juillet 4 |                  |                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                 |
| 9 h. 25.  | 22 <sup>me</sup> | 20              | Quelques minutes après, le<br>sommeil s'établit. 11 h.,<br>flaccidité absolue, 25 resp.<br>par min., température au-<br>dessous de 35°, les batte-<br>ments cardiaques sont un<br>peu affaiblis. 12 h., même<br>état. 14 h., réveillé.                                                                                                                                       | Moins<br>de<br>4 h. 30                          |
| Juillet 5 |                  |                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                 |
| 11 h. 45. | 23 <sup>me</sup> | 20              | Le cobaye tombe très vite<br>sur le flanc. 12 h. 15, flac-<br>cidité. 14 h., même état, 20<br>à 25 resp. par min., tempé-<br>rature au-dessous de 35°, les<br>battements du cœur sont<br>très affaiblis, dans le cours<br>de l'après-midi, la respira-<br>tion devient de plus en plus<br>lente, le sommeil comateux<br>se prolonge jusqu'à 19 h.,<br>puis la mort survient. | Mort<br>après<br>un<br>sommeil<br>de<br>7 h. 15 |

*Autopsie.* — Macroscopiquement comme chez le *cobaye* a) le poumon présente des taches rouge foncé, la peau présente le même aspect tanné et nous retrouvons des collections purulentes aux endroits des injections.

Au total le cobaye a reçu 89,2 cgr. de phanodorme dans l'espace de 28 jours, ce qui fait 223 cgr. par kg.

*Examen microscopique.* — M. le professeur BUJARD, qui a bien voulu procéder à l'examen microscopique des différents organes, nous a communiqué les résultats suivants. Nous le

remercions très vivement pour sa complaisance et la peine qu'il a prise pour ce travail.

*Foie.* — Stase sanguine, présence de pigments brun-noirâtres dans les cellules de Kupfer.

*Poumon.* — Congestion légère, riche en amas lymphoïdes.

*Rein.* — Légère congestion, quelques tubes desquamés.

*Cœur.* — Rien de particulier.

*Surrénale.* — Rien de particulier.

*Cobaye c) ♀* pesant 530 gr.

Pulsations = 180 par min.

Respirations = 100 » »

Température = 39°.

Il a reçu 11 injections hypodermiques de 9 cgr. par kg. Nous avons employé une solution alcaline de phanodorme à 1%.

| <sup>10</sup><br>Date | Injec-<br>tions | Cgr.<br>par kg. | Effet                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Durée approxima-<br>tive du sommeil |
|-----------------------|-----------------|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| Mai 9                 |                 |                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                     |
| 11 h.                 | 1 <sup>re</sup> | 9               | 11 h. 15, le cobaye tombe sur le flanc, le sommeil commence. 11 h. 30, il accepte n'importe quelle position, le sommeil est profond, les réflexes diminués. resp. = 70 par min. Température = 36°, le cœur bat toujours normalement. 12 h., même état, 40 resp. par min., température au-dessous de 35°. 14 h., l'animal est très somnolent, il reste encore sur le flanc. 14 h. 30, il chancelle. 16 h., la vivacité est revenue. Température = 38°. 80 à 85 resp. par min. | 3 h.                                |

| Date      | Injections      | Cgr.<br>par kg. | Effet                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Durée approximative du sommeil |
|-----------|-----------------|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|
| Mai 10    |                 |                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                |
| 11 h. 10. | 2 <sup>me</sup> | 9               | 11 h. 20, le sommeil commence, peu à peu la tonicité musculaire diminue. 11 h. 50, 44 resp. par min., température au-dessous de 35° les battements cardiaques sont toujours normaux, les réflexes au pincement sont vifs, le palpébral très diminué. 12 h. 15, même état, sommeil anesthésique. 14 h. l'animal continue à dormir. 14 h. 30, il commence à se réveiller, 45 à 50 resp. par min. 16 h., la vivacité est revenue, la température remonte. | 3 h. 15                        |
| Mai 11    |                 |                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                |
| 9 h. 40.  | 3 <sup>me</sup> | 9               | 9 h. 50, le sommeil commence et devient vite très profond. 11 h., 35 à 40 resp. par min. Température au-dessous de 35°, sommeil anesthésique. 13 h. 30, le cobaye est très somnolent, diarrhée abondante, température encore au-dessous de 35°. 14 h., l'animal est réveillé, mais encore déprimé.                                                                                                                                                     | 3 h. 45                        |
| Mai 12    |                 |                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                |
| 10 h.     | 4 <sup>me</sup> | 9               | 10 h. 10, début du sommeil. 11 h., sommeil profond, température au-dessous de 35°. 15 h., l'animal est réveillé.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Moins de 5 h.                  |

| Date      | Injec-<br>tions | Cgr.<br>par kg. | Effet                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Durée approxima-<br>tive du sommeil |
|-----------|-----------------|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| Mai 14    |                 |                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                     |
| 11 h.     | 5 <sup>me</sup> | 9               | 11 h. 10, le sommeil com-<br>mence. 12 h., les réflexes<br>sont diminués, le cobaye<br>est en résolution musculaire<br>la température est au-des-<br>sous de 35°. 35 resp. par min.<br>14 h. 15, l'animal très som-<br>nolent est encore sur le<br>flanc. 14 h. 45, il chancelle.<br>15 h. 30, la vivacité est re-<br>venue. | 3 h.                                |
| Mai 15    |                 |                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                     |
| 10 h.     | 6 <sup>me</sup> | 9               | 10 h. 10, l'animal est sur le<br>flanc et s'endort. 11 h., som-<br>meil profond. 12 h., le som-<br>meil continue. 12 h. 15, le<br>cobaye se réveille mais<br>chancelle encore. 14 h., vi-<br>vacité normale.                                                                                                                 | 2 h.                                |
| Mai 16    |                 |                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                     |
| 10 h. 30. | 7 <sup>me</sup> | 9               | Le cobaye a maigri de 70 g.<br>10 h. 40, il est sur le flanc<br>et s'endort. 11 h. 30, som-<br>meil anesthésique, tempéra-<br>ture au-dessous de 35°, 35<br>resp. par min.<br>14 h. 30, le cobaye est ré-<br>veillé, il ronge les barreaux<br>de sa cage, ce qui est une<br>preuve d'excitation. Diar-<br>rhée abondante.    | Moins<br>de 4 h.                    |
| Mai 18    |                 |                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                     |
| 10 h. 30. | 8 <sup>me</sup> | 9               | Le sommeil commence com-<br>me à l'ordinaire au bout de<br>10 min. 12 h., sommeil anes-                                                                                                                                                                                                                                      |                                     |

| Date      | Injections       | Cgr. par kg. | Effet                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Durée approximative du sommeil     |
|-----------|------------------|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|
|           |                  |              | thésique, réflexes diminués, variations habit. de température et de la respiration. 14 h. 30, réveillé, diarrhée abondante.                                                                                                                                                                         | Moins de 4 h.                      |
| Mai 19    |                  |              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                    |
| 10 h.     | 9 <sup>me</sup>  | 9            | L'animal s'endort au bout de quelques minutes. 11 h., flaccidité, 30 resp. par min. Température au-dessous de 35°, battements cardiaques normaux. 12 h. 15, l'animal se réveille, diarrhée profuse. 15 h., la vivacité n'est pas revenue                                                            | 2 h. 10                            |
| Mai 21    |                  |              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                    |
| 11 h. 35. | 10 <sup>me</sup> | 9            | 11 h. 45, le cobaye dort. 13 h. 30, il est encore très somnolent. 14 h., il se remet sur ses pattes, mais reste déprimé durant l'après-midi.                                                                                                                                                        | 1 h. 45                            |
| Mai 22    |                  |              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                    |
| 10 h. 30. | 11 <sup>me</sup> | 9            | Le sommeil commence de suite. 11 h. 30, flaccidité, les réflexes sont presque abolis, la température est au-dessous de 35° ; 30 à 35 resp. par min., au début de l'après-midi, il est réveillé, mais reste déprimé et ramassé sur lui-même. Il meurt dans la nuit du 23-24 sans nouvelle injection. | Mort 36 à 40 h. après l'injection. |

*Autopsie.* — Macroscopiquement les poumons, comme chez le *cobaye* a) présentent des taches foncées, les reins surtout dans la région corticale, sont congestionnés ; la peau présente aussi un aspect tanné et des collections purulentes aux endroits d'injections.

Au total, en tenant compte de son amaigrissement, le cobaye a reçu 49.32 cgr. de phanodorme dans un intervalle de 14 jours, ce qui correspond à 99 cgr. par kg.

### *Résumé de ces trois expériences*

Des doses représentant environ la moitié de la dose reconnue mortelle et répétées tous les jours ou tous les deux jours 10 à 12 fois, comme c'est le cas pour les *cobayes* a) et c), indiquent que le phanodorme produit des phénomènes certains d'accumulation.

Ces phénomènes d'accumulation se manifestent par la cachexie visible de l'animal, cachexie aboutissant finalement à la mort. En effet, on constate un amaigrissement assez marqué de ces deux cobayes qui peut s'expliquer par une intoxication générale ou simplement par le fait que le sommeil a empêché l'animal de prendre de la nourriture. L'apparition de la diarrhée parle en faveur d'une intoxication générale.

A côté de ces phénomènes paraissant être dus à de l'accumulation du médicament dans l'organisme, il y a à noter une diminution de l'effet hypnotique, caractère qui serait plutôt en faveur d'une certaine accoutumance.

Le *cobaye* b) montre une accoutumance assez marquée. Après une série de 19 injections, d'une dose moyenne de 9 cgr. par kg., le cobaye ne présente en effet aucun signe de cachexie. La durée du sommeil a varié d'une injection à l'autre de 2 à 3 heures environ. La dose de 14 cgr. par kg. qui était mortelle pour un cobaye neuf, a procuré à ce *cobaye* b) un sommeil d'environ 3 h. 15 après lequel l'animal a repris sa vivacité. L'animal supporte ensuite une dose de 17 cgr.

par kg., puis encore une autre de 20 cgr. par kg., ne lui procurant qu'un sommeil relativement de courte durée.

Une seconde injection de 20 cgr. par kg., faite 24 heures après, entraîne à la suite d'un sommeil de 7 heures, la mort du cobaye.

Le phanodorme fait donc naître à la fois des phénomènes d'accoutumance et d'accumulation. Ces derniers sont peut-être dus à l'élimination retardée du médicament, surtout lorsqu'il s'agit de fortes doses.

## 2. Lapins

*Lapin a) ♀* poids = 2.080 kg.

Pulsations = 180 à 186 par min.

Respirations = 156 » »

Température = 39°.

Il a reçu 35 injections hypodermiques dont :

29 de 9 cgr. par kg.

1 11 » » »

2 12 » » »

1 20 » » »

1 22 » » »

1 25 » » »

Nous avons employé une solution alcaline de phanodorme à 1 %.

| Date      | Injections      | Cgr. par kg. | Effet                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Durée approximative du sommeil |
|-----------|-----------------|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|
| Mai 14    |                 |              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                |
| 11 h. 20. | 1 <sup>re</sup> | 9            | Le lapin est inquiet. 11 h. 25<br>78 resp. par min. 11 h. 40,<br>l'animal s'affaisse, 60 resp.<br>par min. Temp. = 37,8°, la<br>pupille est passablement ré-<br>trécie; il n'accepte pas la po-<br>sition sur le flanc. 11 h. 45,<br>42 resp., l'animal chancelle.<br>11 h. 50, 36 resp. Tempér. |                                |

| Date            | Injec-<br>tions | Cgr.<br>par kg. | Effet                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Durée approxima-<br>tive du sommeil |
|-----------------|-----------------|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
|                 |                 |                 | <p>= 37°, les réflexes au pincement sont exagérés, l'oculo-palpébral est diminué, le lapin traîne le train postérieur. 12 h., il se laisse mettre sur le flanc, 36 resp. Temp. = 36,5°, il reste sur le dos quand on l'y met. 12 h. 10, le lapin paraît dormir, les réflexes sont diminués, le cœur bat normalement, la tonicité musculaire est très diminuée et le lapin accepte n'importe quelle position. 12 h. 30, le sommeil est assez profond. 14 h., le lapin dort plus légèrement. Temp. = 35,6°. 42 resp. 14 h. 15, l'animal est somnolent. 14 h. 30, réveillé, mais encore un peu déprimé. 17 h., vif, 60 resp. Temp. = 37°.</p> | 2 h.                                |
| Mai 15<br>10 h. | 2 <sup>me</sup> | 9               | <p>10 h. 10, le lapin est plus déprimé qu'après la prem. injection. 10 h. 20, 48 resp., le train postérieur traîne. 10 h. 30, 42 resp. Temp. = 37°, les réflexes sont diminués, surtout l'oculo-palpébral, la pupille est un peu rétrécie, le lapin accepte la position sur le côté, le sommeil paraît commencer à 10 h. 35, l'animal accepte</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                     |

| Date                | Injec-<br>tions | Cgr.<br>par kg. | Effet                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Durée approxima-<br>tive du sommeil |
|---------------------|-----------------|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
|                     |                 |                 | n'importe quelle position.<br>11 h., 36 resp. Temp. =<br>35,8°, les réflexes sauf les<br>tendineux, diminuent en-<br>core, la flaccidité est assez<br>marquée. 11 h. 45, le lapin<br>se remet sur ses pattes mais<br>il est encore chancelant et<br>sommolent. 12 h., 42 resp.<br>Temp. au-dessous de 35°, le<br>cœur bat normalement.<br>12 h. 15, le lapin est déjà<br>moins déprimé. 14 h., 78<br>resp. Temp. = 37,5°, la<br>vivacité est revenue. | 1 h. 45                             |
| Mai 16<br>10 h. 30. | 3 <sup>me</sup> | 9               | 10 h. 50, le lapin commence<br>à dormir. 11 h. 30, il ac-<br>cepte n'importe quelle po-<br>sition, 36, resp. Temp. =<br>35,6°, cœur normal, pupille<br>un peu rétrécie, réflexes à<br>la douleur très vifs, l'oculo-<br>palpébral diminué. 14 h.,<br>réveillé, mais encore dépri-<br>mé, 76 resp. Temp. = 36°.                                                                                                                                        | Moins<br>de 3 h.                    |
| Mai 18<br>10 h.     | 4 <sup>me</sup> | 9               | Le lapin pèse 2,200 kg.<br>10 h. 20, il commence à dor-<br>mir. 11 h., flaccidité assez<br>marquée, variations habit.<br>de la température et de la<br>respiration. 11 h. 45, même<br>état. 12 h. 05, le lapin se<br>réveille, il est chancelant.<br>14 h., la vivacité est reve-<br>nue. 75 resp. Temp. = 36°                                                                                                                                        | 1 h. 45                             |

| Date      | Injections       | Cgr.<br>par kg. | Effet                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Durée approxi-<br>mative du sommeil |
|-----------|------------------|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| Mai 19    |                  |                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                     |
| 10 h.     | 5 <sup>me</sup>  | 9               | 10 h. 20, le sommeil com-<br>mence et dure jusqu'à midi.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 1 h. 40                             |
| Mai 21    |                  |                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                     |
| 11 h. 50. | 6 <sup>me</sup>  | 9               | 12 h. 05, début du sommeil.<br>14 h., réveillé.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Moins<br>de 2 h.                    |
| Mai 22    |                  |                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                     |
| 10 h. 40. | 7 <sup>me</sup>  | 9               | 10 h. 55, le sommeil com-<br>mence. 11 h. 30, sommeil<br>profond, 36 resp. Temp. =<br>35,5°. 14 h., réveillé.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Moins<br>de 3 h.                    |
| Mai 24    |                  |                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                     |
| 10 h. 10. | 8 <sup>me</sup>  | 9               | Le sommeil dure de 10 h.25<br>à 12 h. 15.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 1 h. 50                             |
| Mai 25    |                  |                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                     |
| 11 h.     | 9 <sup>me</sup>  | 9               | 11 h. 15, début du sommeil<br>11 h. 45, 35 resp. Temp. =<br>35,6°. 14 h. 15, réveillé.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Moins de<br>3 h.                    |
| Mai 26    |                  |                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                     |
| 10 h. 10. | 10 <sup>me</sup> | 9               | 10 h. 30, début du sommeil<br>qui dure jusqu'à midi.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 1 h. 30                             |
| Mai 29    |                  |                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                     |
| 9 h. 55.  | 11 <sup>me</sup> | 9               | 10 h. 20, le lapin est dépri-<br>mé mais ne dort pas, la res-<br>piration est ralentie. 10 h.<br>35, le sommeil commence.<br>11 h., le sommeil calme con-<br>tinue, flaccidité assez mar-<br>quée. 35 à 40 resp. Temp. =<br>35,3°, les réflexes, sauf les<br>tendineux sont diminués,<br>le lapin bave un peu, il se<br>réveille à 12 h., mais se tient<br>mal. 14 h., la vivacité est<br>revenue. 60 resp. Tempér.<br>= 36,5°. | 1 h. 15                             |

| Date                 | Injec-<br>tions  | Cgr.<br>par kg. | Effet                                                                                                                                                                                | Durée approxima-<br>tive du sommeil |
|----------------------|------------------|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| Mai 30               |                  |                 |                                                                                                                                                                                      |                                     |
| 9 h. 35.             | 12 <sup>me</sup> | 9               | 10 h. 10, le lapin ne se laisse pas encore mettre sur le flanc, le sommeil ne commence que vers 10 h. 15 pour durer jusqu'à 11 h. 15, à ce moment le lapin se traîne sans équilibre. | 1 h.                                |
| Mai 31               |                  |                 |                                                                                                                                                                                      |                                     |
| 11 h. 15.            | 13 <sup>me</sup> | 9               | Peu à peu l'animal se tient moins bien. 11 h. 45, il commence à dormir, le sommeil cesse à 12 h. 15, à ce moment, le train postérieur est encore parésié. 14 h., le lapin est vif.   | 1/2 h.                              |
| Juin 1 <sup>er</sup> |                  |                 |                                                                                                                                                                                      |                                     |
| 10 h. 10.            | 14 <sup>me</sup> | 9               | 10 h. 40, le sommeil commence. 11 h. 15, flaccidité assez marquée. 35 resp. Temp. = 35,3°. 12 h., l'animal se réveille.                                                              | 1 h. 20                             |
| Juin 2               |                  |                 |                                                                                                                                                                                      |                                     |
| 9 h. 50.             | 15 <sup>me</sup> | 9               | 10 h. 30, début du sommeil. 11 h., sommeil calme. 35 à 40 resp. Temp. = 35°. Le sommeil cesse à midi.                                                                                | 1 h. 30                             |
| Juin 4               |                  |                 |                                                                                                                                                                                      |                                     |
| 11 h. 15.            | 16 <sup>me</sup> | 9               | 11 h. 45, début du sommeil. 14 h., réveillé.                                                                                                                                         | Moins<br>de 2 h.                    |
| Juin 5               |                  |                 |                                                                                                                                                                                      |                                     |
| 10 h. 10.            | 17 <sup>me</sup> | 9               | 10 h. 30, le lapin ne se laisse pas mettre sur le côté. 10 h. 40, le sommeil commence. 11 h., il accepte n'importe quelle position,                                                  | 1 h. 30                             |

| Date      | Injections       | Cgr. par kg. | Effet                                                                                                                                                           | Durée approximative du sommeil |
|-----------|------------------|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|
|           |                  |              | diminution des réflexes. 35 resp. Temp. = 35,2°. 12 h. 15, il se réveille                                                                                       |                                |
| Juin 6    |                  |              |                                                                                                                                                                 |                                |
| 10 h. 15. | 18 <sup>me</sup> | 9            | 10 h. 45, le sommeil s'établit et dure jusqu'à 12 h. 15, à ce moment, le lapin est encore déprimé. 14 h., la vivacité est revenue.                              | 1 h. 30                        |
| Juin 7    |                  |              |                                                                                                                                                                 |                                |
| 9 h. 05.  | 19 <sup>me</sup> | 9            | 9 h. 45, début du sommeil qui présente les caractères habituels. 11 h. 45, le lapin se réveille.                                                                | 2 h.                           |
| Juin 8    |                  |              |                                                                                                                                                                 |                                |
| 9 h. 15.  | 20 <sup>me</sup> | 9            | 9 h. 35, il commence à dormir. 10 h., flaccidité. 35 resp. Temp. = 35,3°, réflexes diminués. 14 h., réveillé.                                                   | Moins de 4 h.                  |
| Juin 9    |                  |              |                                                                                                                                                                 |                                |
| 9 h. 35.  | 21 <sup>me</sup> | 9            | 10 h., début du sommeil qui dure jusque vers 12 h., à ce moment l'animal est encore déprimé, au début de l'après-midi, la vivacité est revenue.                 | 2 h.                           |
| Juin 10   |                  |              |                                                                                                                                                                 |                                |
| 10 h.     | 22 <sup>me</sup> | 9            | 10 h. 20, début du sommeil, 14 h., réveillé.                                                                                                                    | Moins de 3 h. 30.              |
| Juin 11   |                  |              |                                                                                                                                                                 |                                |
| 9 h. 55.  | 23 <sup>me</sup> | 9            | Le lapin commence à dormir à 10 h. 20. 11 h., sommeil profond. 35 à 40 resp. Temp. au-dessous de 35°. 11 h. 40, il se réveille mais n'a pas encore d'équilibre. | 1 h. 20                        |

| Date                 | Injec-<br>tions  | Cgr.<br>par kg. | Effet                                                                                                                                                                                                             | Durée approxima-<br>tive de sommeil |
|----------------------|------------------|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
|                      |                  |                 | 14 h., il est vif, la respira-<br>tion est encore lente et ne<br>s'accélère que dans le cou-<br>rant de l'après-midi.                                                                                             |                                     |
| Juin 12<br>11 h. 25. | 24 <sup>me</sup> | 9               | 11 h. 45, début du sommeil.<br>14 h., réveillé.                                                                                                                                                                   | Moins<br>de 2 h.                    |
| Juin 13<br>14 h. 35. | 25 <sup>me</sup> | 9               | 14 h. 55, début du sommeil<br>qui dure jusqu'à 16 h. 55,<br>le lapin reste chancelant<br>jusqu'à 17 h. 30.                                                                                                        | 2 h.                                |
| Juin 14<br>9 h. 25.  | 26 <sup>me</sup> | 9               | 9 h. 50, le lapin s'endort<br>jusqu'à 11 h. 50, la vivacité<br>revient vite.                                                                                                                                      | 2 h.                                |
| Juin 15<br>15 h. 45. | 27 <sup>me</sup> | 9               | 16 h. 10, début du sommeil<br>qui cesse à 18 h.                                                                                                                                                                   | 1 h. 50                             |
| Juin 16<br>9 h. 55.  | 28 <sup>me</sup> | 9               | Le lapin s'endort à 10 h. 15<br>et se réveille vers 12 h.                                                                                                                                                         | 1 h. 45                             |
| Juin 18<br>13 h. 45. | 29 <sup>me</sup> | 9               | 14 h., il s'endort jusqu'à<br>16 h.                                                                                                                                                                               | 2 h.                                |
| Juin 19<br>15 h. 50. | 30 <sup>me</sup> | 11              | 16 h., début du sommeil .<br>17 h., flaccidité. 35 resp.<br>Temp. au-dessous de 35° ;<br>le lapin se réveille à 18 h. 15                                                                                          | 2 h. 15                             |
| Juin 20<br>15 h. 05. | 31 <sup>me</sup> | 12              | Le lapin pèse toujours 2,2kg.<br>15 h. 15, début du sommeil.<br>16 h., sommeil anesthésique<br>30 à 35 resp. régulières.<br>Temp. au-dessous de 35° ,<br>les réflexes très diminués<br>persistent. Réveil à 18 h. | 2 h. 45                             |

| Date                            | Injections       | Cgr. par kg. | Effet                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Durée approximative du sommeil           |
|---------------------------------|------------------|--------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|
| <p>Juin 22</p> <p>11 h. 05.</p> | 32 <sup>me</sup> | 12           | 11 h. 15, le lapin dort. 14 h., réveillé.                                                                                                                                                                                                                                                                  | Moins de 3 h.                            |
| <p>Juin 26</p> <p>15 h. 45.</p> | 33 <sup>me</sup> | 20           | Le lapin s'endort au bout de quelques minutes. 16 h., il est déjà très déprimé. 18 h., résolution musculaire 30 resp. Temp. au-dessous de 35°. 19 h., même état, flaccidité. Le lendemain matin, il est réveillé.                                                                                          | Dépasse 3 h.                             |
| <p>Juin 27</p> <p>10 h. 05.</p> | 34 <sup>me</sup> | 22           | Quelques minutes après l'injection, le lapin tombe sur le côté et s'endort. 11 h., flaccidité absolue, abolition des réflexes. 25 resp. Temp. au-dessous de 35°. 14 h., même état. 15 h., il commence à se réveiller, mais reste déprimé. 17 h., la vivacité n'est pas revenue. 30 à 35 resp. Temp. = 35°. | 5 h.                                     |
| <p>Juin 28</p> <p>9 h. 30.</p>  | 35 <sup>me</sup> | 25           | Le sommeil devient très profond au bout de quelques minutes, la flaccidité est absolue, la respiration est toujours plus lente et moins profonde, les battements du cœur sont affaiblis, les globes oculaires sont très exorbités, la respiration cesse à 10 h. 30.                                        | Après 1 h. 15 de sommeil le lapin meurt. |

*Autopsie.* — Macroscopiquement. Aux endroits des injections, la peau est couverte de croûtes noirâtres, une partie des poils est tombée, le tissu conjonctif hypodermique est dense, la peau est peu mobile, on n'y constate aucune collection purulente, ni hémorragie, ni signes d'inflammation aigüe. L'animal n'a pas seulement conservé son poids, mais il a même un peu augmenté. Le rein, surtout dans la région corticale, est congestionné, l'urine ne renferme pas d'albumine.

Au total, en tenant compte de son augmentation de poids, le lapin a reçu 799.36 cgr. de phanodorme dans un laps de temps de 46 jours, ce qui correspond à 363 cgr. par kg.

*Lapin b/* ♀ pesant 1 kg. 550.

Pulsations = 200 par min.

Respirations = 170 à 175 par min.

Température = 39,5°.

Il a reçu 15 injections hypodermiques dont :

13 de 10 cgr. par kg.

1 20 » » »

1 22 » » »

Nous avons employé une même solution que pour le *lapin a.*

| Date     | Injections      | Cgr. par kg. | Effet                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Durée approximative du sommeil |
|----------|-----------------|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|
| Juin 9   |                 |              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                |
| 9 h. 50. | 1 <sup>re</sup> | 10           | Après l'injection, le lapin paraît un peu inquiet. A 10 h. 05, il chancelle et commence à traîner le train postérieur. 10 h. 20, il s'endort et bientôt accepte n'importe quelle position. 11 h., sommeil profond. Resp. = 35. Temp. = 35,5°, les réflexes sont diminués ainsi que la tonicité musculaire. 11 h.50 même état. Temp. au-dessous de 35°. 14 h., réveillé. | Dépasse<br>1 h. 30.            |

| Date                 | Injec-<br>tions | Cgr.<br>par kg. | Effet                                                                                                                                                                                                                                                                          | Durée approxima-<br>tive du sommeil |
|----------------------|-----------------|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| Juin 10<br>10 h.     | 2 <sup>me</sup> | 10              | 10 h. 30, début du sommeil.<br>11 h., sommeil anesthési-<br>que. Resp. 35-40. Temp. =<br>35°. 14 h., réveillé.                                                                                                                                                                 | Dépasse<br>1 h.                     |
| Juin 11<br>9 h. 50.  | 3 <sup>me</sup> | 10              | 10 h. 10, il commence à<br>chanceler. 10 h. 20, le som-<br>meil s'établit. 11 h., Resp.<br>= 35. Temp. = 35,3°. Apr.<br>être resté sur le flanc pen-<br>dant tout le sommeil, il se<br>réveille à 11 h. 30, mais est<br>encore déprimé. 12 h., la<br>vivacité revient.         | 1 h. 10                             |
| Juin 12<br>11 h. 30. | 4 <sup>me</sup> | 10              | 11 h. 50, le lapin commence<br>à dormir. 12 h. 15, sommeil<br>anesthésique. Resp. = 35-<br>40. Temp. = 35,5°. 14 h.,<br>réveillé.                                                                                                                                              | Moins<br>de 2 h.                    |
| Juin 13<br>14 h. 40. | 5 <sup>me</sup> | 10              | 14 h. 55, le sommeil com-<br>mence pour durer jusqu'à<br>16 h. 30.                                                                                                                                                                                                             | 1 h. 35                             |
| Juin 14<br>9 h. 25.  | 6 <sup>me</sup> | 10              | 9 h. 45, le lapin dort. 10 h.<br>15, il accepte n'importe<br>quelle position, variations<br>habituelles de température<br>et de respiration. 11 h. 15,<br>il se réveille. 14 h., la viva-<br>cité est revenue, la respira-<br>tion est de nouveau rapide,<br>mais irrégulière. | 1 h. 30                             |

| Date                 | Injec-<br>tions  | Cgr.<br>par kg. | Effet                                                                                                                                                                                                                           | Durée approxima-<br>tive du sommeil |
|----------------------|------------------|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| Juin 15<br>15 h. 45. | 7 <sup>me</sup>  | 10              | Le lapin s'endort à 16 h.,<br>le sommeil dure jusqu'à<br>17 h. 30.                                                                                                                                                              | 1 h. 30                             |
| Juin 16<br>9 h. 55.  | 8 <sup>me</sup>  | 10              | 10 h. 15, début du sommeil,<br>le lapin se réveille à 12 h.                                                                                                                                                                     | 1 h. 45                             |
| Juin 18<br>14 h.     | 9 <sup>me</sup>  | 10              | 14 h. 20, le lapin s'endort.<br>15 h., sommeil anesthésique<br>Resp. = 35-40. Temp. =<br>35,2°, battements cardia-<br>ques normaux. 15 h. 50,<br>Réveil.                                                                        | 1 h. 30                             |
| Juin 19<br>15 h. 55. | 10 <sup>me</sup> | 10              | 16 h. 10, le sommeil s'établit<br>pour durer jusqu'à 18 h. 15.                                                                                                                                                                  | 2 h.                                |
| Juin 20<br>15 h. 10. | 11 <sup>me</sup> | 10              | Le lapin a augmenté de 50<br>gr. 15 h. 25, début du som-<br>meil. 16 h., sommeil très<br>profond, la tonicité muscu-<br>laire est notablement dimi-<br>nuée. Resp. 30-35. Temp.<br>= 35,3°, le lapin se réveille<br>à 17 h. 15. | 1 h. 50                             |
| Juin 21<br>9 h. 50.  | 12 <sup>me</sup> | 10              | 10 h. 05, début du sommeil.<br>14 h., réveillé.                                                                                                                                                                                 | Moins<br>de 4 h.                    |
| Juin 22<br>11 h.     | 13 <sup>me</sup> | 10              | 11 h. 15, début du sommeil.<br>11 h. 30, le lapin dort cal-<br>mement, la respiration est<br>très ralentie et régulière.<br>Temp. = 35,5°. 14 h. ,ré-<br>veillé.                                                                | Moins<br>de 3 h.                    |

| Date      | Injec-<br>tions  | Cgr.<br>par kg. | Effet                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Durée approxima-<br>tive du sommeil                    |
|-----------|------------------|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| Juin 26   |                  |                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                        |
| 15 h. 50. | 14 <sup>me</sup> | 20              | Très vite le lapin s'endort, le sommeil devient très profond. 16 h. 30, les réflexes sont abolis. 17 h., Resp. = 25-30. Temp. au-dessous de 35°, flaccidité absolue, les yeux exorbités. 19 h., même état, le lendemain le lapin est réveillé mais reste déprimé.                                                                                            | Dépasse<br>3 h.                                        |
| Juin 27   |                  |                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                        |
| 10 h. 15. | 15 <sup>me</sup> | 22              | Quelques minutes après l'injection, le lapin tombe sur le flanc et le sommeil devient vite très profond. A 10 h. 45, les réflexes sont abolis. 11 h. 30, resp. = 25. Temp. au-dessous de 35°, résolution musculaire. 12 h. même état, la respiration devient de plus en plus lente et moins profonde, les battements du cœur sont affaiblis. 14 h. 30, mort. | Mort<br>moins<br>de 4 h.<br>après<br>l'injec-<br>tion. |

*Autopsie.* — Macroscopiquement, les poumons présentent des taches violet-foncé, les reins, surtout dans la région corticale, sont congestionnés ; la peau, aux endroits des injections, est plus mobile que chez le *lapin a)* et ne présente pas de croûtes noirâtres ; il n'y a pas de signes d'inflammation aiguë.

Au total, le lapin a reçu, en tenant compte de son augmentation de poids, 276.80 egr. de phanodorme dans un laps de temps de 19 jours, ce qui correspond à 172 egr. par kg.

### *Résumé de ces deux expériences*

Ces expériences nous permettent de dire que chez le lapin, les phénomènes d'accoutumance sont, sous certains rapports, beaucoup plus marqués que chez le cobaye.

*Lapin a).* — Après 29 injections de 9 cgr. par kg., ce lapin n'a pas montré de traces de cachexie, il n'y a donc point d'accumulation. La durée du sommeil a varié de 1 h. 15 à 2 h. en moyenne. L'animal a ensuite supporté des doses plus fortes de 11 et 12 cgr. par kg., puis des doses mortelles, pour un lapin neuf, de 20 et 22 cgr. par kg. L'action somnifère produite par l'injection de 22 cgr. par kg. n'a pas été en rapport avec l'importance de la dose. Le lapin succombe à une dose de 25 cgr. par kg. La durée du sommeil qui est presque constante au cours des injections successives de même dose, est l'indication d'une absence d'accoutumance et d'accumulation.

Nous donnons ci-dessous un tableau indiquant les temps de « latence » pour les 29 premières injections de 9 cgr. par kg.

| Injections                           | Temps de latence |
|--------------------------------------|------------------|
| 1 <sup>re</sup>                      | 50 minutes       |
| 2 <sup>me</sup>                      | 35 »             |
| 3 <sup>me</sup>                      | 30 »             |
| 4 <sup>me</sup>                      | 20 »             |
| 5 <sup>me</sup>                      | 20 »             |
| 6 <sup>me</sup> à la 9 <sup>me</sup> | 15 »             |
| 10 <sup>me</sup>                     | 20 »             |
| 11 <sup>me</sup>                     | 40 »             |
| 12 <sup>me</sup>                     | 35 »             |
| 13 <sup>me</sup>                     | 30 »             |
| 14 <sup>me</sup>                     | 30 »             |
| 15 <sup>me</sup>                     | 40 »             |
| 16 <sup>me</sup> à 18 <sup>me</sup>  | 30 »             |
| 19 <sup>me</sup>                     | 40 »             |
| 20 <sup>me</sup>                     | 20 »             |
| 21 <sup>me</sup>                     | 25 »             |

| Injectons        | Temps de latence |
|------------------|------------------|
| 22 <sup>me</sup> | 20 minutes       |
| 23 <sup>me</sup> | 25 »             |
| 24 <sup>me</sup> | 20 »             |
| 25 <sup>me</sup> | 20 »             |
| 26 <sup>me</sup> | 25 »             |
| 27 <sup>me</sup> | 25 »             |
| 28 <sup>me</sup> | 20 »             |
| 29 <sup>me</sup> | 15 »             |

Ce tableau permet de constater les variations portant sur le temps de latence. Il est difficile d'en donner une explication suffisante. Ce temps dépend peut-être de la rapidité plus ou moins grande d'absorption aux endroits de l'injection.

*Lapin b).* — Après 13 injections, d'une dose active de 10 cgr. par kg., le lapin b), comme le précédent, ne montre aucune trace de cachexie ; la durée du sommeil après chaque injection a été en moyenne de 1 h. 30. Le lapin supporte ensuite une dose mortelle de 20 cgr. par kg., mais il succombe à la suite d'une injection de 22 cgr. par kg., faite moins de 24 heures après ; le phanodorme injecté la veille n'était probablement pas encore entièrement éliminé.

TABLEAU

| Injectons        | Temps de latence |
|------------------|------------------|
| 1 <sup>re</sup>  | 30 minutes       |
| 2 <sup>me</sup>  | 30 »             |
| 3 <sup>me</sup>  | 30 »             |
| 4 <sup>me</sup>  | 20 »             |
| 5 <sup>me</sup>  | 15 »             |
| 6 <sup>me</sup>  | 20 »             |
| 7 <sup>me</sup>  | 15 »             |
| 8 <sup>me</sup>  | 20 »             |
| 9 <sup>me</sup>  | 20 »             |
| 10 <sup>me</sup> | 15 »             |
| 11 <sup>me</sup> | 15 »             |
| 12 <sup>me</sup> | 15 »             |
| 13 <sup>me</sup> | 15 »             |

Ce temps de latence, qui est de 30 minutes après les trois premières injections, oscille pour les suivantes entre 15 et 20 minutes. Il y a une constance beaucoup plus marquée que chez le *lapin a*).

## CHAPITRE II

### EFFETS CARDIOVASCULAIRES ET RESPIRATOIRES

Pour l'étude des effets cardiovasculaires chez le lapin, nous avons employé le kymographion de LUDWIG. Nous avons examiné l'action du phanodorme sur le cœur et la respiration en employant la voie artérielle pour l'introduction du médicament. Après avoir mis une des carotides en communication avec le kymographion, nous avons injecté notre substance dans le bout central de l'artère fémorale droite, au niveau du triangle de Scarpa.

#### *Expérience I*

**Lapin** ♀ pesant 2,100 kg.

Injections intraartérielles de phanodorme solubilisé à 1%.

La pression s'entend en millimètres de mercure.

Le nombre des pulsations et des mouvements respiratoires se rapporte à la minute.

| Heure | Press. | Puls. | Respir. | Inject.         | Tot. phan.<br>par kg. | Observations                                                                                 |
|-------|--------|-------|---------|-----------------|-----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| 14.56 | —      | —     | —       |                 |                       | mis au kymographion.                                                                         |
| 14.57 | 88     | 270   | 86      |                 |                       |                                                                                              |
| 14.58 | 93     | 264   | 70      |                 |                       | Le lapin est en général tranquille, parfois il accuse quelques petits mouvements de défense. |
| 14.59 | 88     | 264   | 70      |                 |                       |                                                                                              |
| 15.—  | 89     | 264   | 68      | 1 <sup>re</sup> |                       |                                                                                              |
|       |        |       |         | 2.1 cc.         | 1 cgr.                |                                                                                              |

| Heure | Press. | Puls. | Respir. | Inject.         | Tot. phan.<br>par kg. | Observations                                                                                                                                                              |
|-------|--------|-------|---------|-----------------|-----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 15.01 | 88     | 252   | 63      |                 |                       |                                                                                                                                                                           |
| 15.02 | 90     | 258   | 66      |                 |                       |                                                                                                                                                                           |
| 15.03 | 90     | 240   | 58      | 2 <sup>me</sup> |                       |                                                                                                                                                                           |
|       |        |       |         | 2.1 cc.         | 2 cgr.                |                                                                                                                                                                           |
| 15.04 | 88     | 240   | 52      |                 |                       |                                                                                                                                                                           |
| 15.05 | 87     | 231   | 52      | 3 <sup>me</sup> |                       | Réflexe cornéo-pal-<br>pébral vif.                                                                                                                                        |
|       |        |       |         | 2.1 cc.         | 3 cgr.                | Réflexes patellaires<br>un peu diminués.                                                                                                                                  |
| 15.06 | 87     | 240   | 47      |                 |                       |                                                                                                                                                                           |
| 15.07 | 87     | 231   | 44      | 4 <sup>me</sup> |                       |                                                                                                                                                                           |
|       |        |       |         | 2.1 cc.         | 4 cgr.                |                                                                                                                                                                           |
| 15.08 | 80     | 234   | 42      |                 |                       |                                                                                                                                                                           |
| 15.09 | 86     | 228   | 39      | 5 <sup>me</sup> |                       |                                                                                                                                                                           |
|       |        |       |         | 2.1 cc.         | 5 cgr.                | Au moment de l'in-<br>jection le lapin fait<br>une respiration très<br>prolongée. Réflexe<br>cornéo-palpébral un<br>peu diminué. Ré-<br>flexes tendineux très<br>faibles. |
| 15.10 | 78     | 228   | 35      |                 |                       | Le lapin est très<br>tranquille.                                                                                                                                          |
| 15.11 | 82     | 231   | 35      | 6 <sup>me</sup> |                       |                                                                                                                                                                           |
|       |        |       |         | 2.1 cc.         | 6 cgr.                | Réflexe cornéo- pal-<br>pébral = très faible.<br>Réflexes tendineux<br>presque abolis, un<br>peu de larmoiement.                                                          |
| 15.12 | 78     | 222   | 32      |                 |                       | Le lapin paraît dor-<br>mir.                                                                                                                                              |
| 15.13 | 79     | 213   | 29      | 7 <sup>me</sup> |                       |                                                                                                                                                                           |
|       |        |       |         | 2.1 cc.         | 7 cgr.                | Réflexe cornéo-pal-<br>pébral = traces.<br>Réflexes tendineux<br>très faibles.                                                                                            |

| Heure | Press. | Puls. | Respir. | Inject.                     | Tot. phan.<br>par kg. | Observations                                                                                                                       |
|-------|--------|-------|---------|-----------------------------|-----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 15.14 | 74     | 219   | 26      |                             |                       |                                                                                                                                    |
| 15.15 | 74     | 222   | 25      |                             |                       |                                                                                                                                    |
| 15.16 | 78     | 210   | 23      | 8 <sup>me</sup><br>2.1 cc.  | 8 cgr.                | Réflexe cornéen aboli<br>Réflexe palpébral<br>très faible. Réflexes<br>patellaires très affaib.                                    |
| 15.17 | 69     | 210   | 22      |                             |                       | La respiration est<br>très ralentie avec<br>tendance à la péri-<br>odicité.                                                        |
| 15.18 | 78     | 192   | 15      |                             |                       | Le lapin dort pro-<br>fondément.                                                                                                   |
| 15.19 | 72     | 192   | 11      | 9 <sup>me</sup><br>2.1 cc.  | 9 cgr.                | Réflexe cornéen = 0.<br>Réflexe palpébral =<br>traces. réflexes patel-<br>laires très faibles.                                     |
| 15.20 | 80     | 188   | 11      |                             |                       | Résolution muscu-<br>laire. Sommeil anes-<br>thésique.                                                                             |
| 15.21 | 84     | 150   | 7       | 10 <sup>me</sup><br>2.1 cc. | 10 cgr.               | Réflexes cornéen et<br>palpébral = 0. Ré-<br>flexes patellaires =<br>traces.                                                       |
| 15.22 | 84     | 150   | 6       |                             |                       | Le sang dans la ca-<br>nule de Fr. Franck<br>devient foncé (Hé-<br>matose insuffisante).<br>Respiration nette-<br>ment périodique. |
| 15.23 | 93     | 138   | 3       |                             |                       |                                                                                                                                    |
| 15.24 | 89     | 142   | 4       | 11 <sup>me</sup><br>2.1 cc. | 11 cgr.               | Arrêt de la respira-<br>tion spontanée, pas<br>traces de mouve-<br>ments convulsifs.                                               |

| Heure | Press. | Puls. | Respir.     | Inject.                     | Tot. phan.<br>par kg. | Observations                                                                                                              |
|-------|--------|-------|-------------|-----------------------------|-----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 15.25 | 71     | 168   | R.A.        |                             |                       | On fait fonctionner<br>la respiration artif.                                                                              |
| 15.26 | 66     | 189   | R.A.        |                             |                       | Réflexes tendineux<br>= 0.                                                                                                |
| 15.27 | 85     | 210   | Arrêt R. A. |                             |                       |                                                                                                                           |
| 15.28 | 85     | 135   | 5           |                             |                       | Après avoir pré-<br>senté quelques<br>mouvements<br>respiratoires<br>spontanés, il y<br>a de nouveau<br>arrêt de la resp. |
| 15.29 | 71     | 190   | R. A.       | 12 <sup>me</sup><br>2.1 cc. | 12 cgr.               | On est obligé de<br>réinstaller la res-<br>piration artific.<br>Tous les réflex-<br>es sont abolis.                       |
| 15.30 | 85     | 181   | »           | 13 <sup>me</sup><br>4.2 cc. | 14 cgr.               | Anesthésie ab-<br>solute. Flaccidit.                                                                                      |
| 15.31 | 79     | 189   | »           | 14 <sup>me</sup><br>4.2 cc. | 16 cgr.               |                                                                                                                           |
| 15.32 | 72     | 177   | »           |                             |                       |                                                                                                                           |
| 15.33 | 76     | 186   | »           | 15 <sup>me</sup><br>8.4 cc. | 20 cgr.               | Un peu de lar-<br>moient.                                                                                                 |
| 15.34 | 64     | 189   | »           |                             |                       |                                                                                                                           |
| 15.35 | 60     | 192   | »           | 16 <sup>me</sup><br>8.4 cc. | 24 cgr.               |                                                                                                                           |
|       |        |       |             | 17 <sup>me</sup><br>2.1 cc. | 25 cgr.               | La pression bais-<br>se rapidement.                                                                                       |
| 15.36 | 50     | 199   | »           |                             |                       |                                                                                                                           |
| 15.37 | 49     | 213   | »           |                             |                       |                                                                                                                           |

| Heure | Press. | Puls. | Respir.          | Inject.                      | Tot. phan.<br>par kg. | Observations                                                                                                                          |
|-------|--------|-------|------------------|------------------------------|-----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 15.38 | 52     | 195   | R. A.            | 18 <sup>me</sup><br>10,5 cc. | 30 cgr                |                                                                                                                                       |
| 15.39 | 48     | 198   | »                |                              |                       | La pression baisse régulièrement. les plaies ne saignent pas.                                                                         |
| 15.40 | 52     | 189   | »                | 19 <sup>me</sup><br>10,5 cc. | 35 cgr.               |                                                                                                                                       |
| 15.41 | 50     | 192   | »                |                              |                       |                                                                                                                                       |
| 15.42 | 50     | 186   | Arrêt R. A.<br>0 |                              |                       | Aucune ébauc. de mouvem. respiratoires spontanés. Aucun mouvement réflexe.                                                            |
| 15.43 | 38     | 186   | R. A.            |                              |                       | On remet en marche la resp. artificielle.                                                                                             |
| 15.44 | 49     | 189   | »                | 20 <sup>me</sup><br>10,5 cc. | 40 cgr.               |                                                                                                                                       |
| 15.45 | 42     | 192   | »                |                              |                       |                                                                                                                                       |
| 15.46 | 41     | 189   | »                | 21 <sup>me</sup><br>10,5 cc. | 45 cgr.               | Injection dans l'artère fémorale d'une goutte de chlorhydrate d'adrénaline à 1 ‰ ds 1 cc. d'eau salée = fble réaction s. la pression. |
| 15.48 | 57     | 187   | »                |                              |                       | Injection de 2 gttes d'adrénaline ds 2 cc. d'eau salée =                                                                              |

| Heure | Press. | Puls. | Respir. | Inject.                      | Tot. phan.<br>par kg. | Observations                                                                                                          |
|-------|--------|-------|---------|------------------------------|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|       |        |       |         |                              |                       | 3 gttes au total.<br>Le résultat paraît nul.                                                                          |
| 15.49 | 52     | 200   | R. A.   |                              |                       |                                                                                                                       |
| 15.50 | 49     | 165   | »       |                              |                       | Injection de 3<br>gttes d'adréna-<br>line soit 6 gttes<br>au total produi-<br>sent une action<br>très passagère.      |
| 15.51 | 78     | 213   |         |                              |                       |                                                                                                                       |
| 15.52 | 12     | 216   |         | 22 <sup>me</sup><br>10.5 cc. | 50 cgr.               | Pression baisse<br>tr. rapidement.                                                                                    |
| 15.53 | 26     | 192   | »       | 23 <sup>me</sup><br>10.5 cc. | 55 cgr.               |                                                                                                                       |
| 15.54 | 16     | 171   | »       |                              |                       | L'injection de 3<br>gttes d'adréna-<br>line soit 9 gttes<br>au total reste<br>presque sans ef-<br>fet s. la pression. |
| 15.55 | 23     | 162   | »       |                              |                       | L'injection de<br>0.040 cc. de tein-<br>ture de stroph-<br>antus ne prod.<br>pas d'effet sur<br>la pression.          |
| 15.56 | 18     | 93    | »       |                              |                       |                                                                                                                       |
| 15.57 | 16     | 130   | »       |                              |                       |                                                                                                                       |
| 15.58 | 16     | 70    | »       |                              |                       |                                                                                                                       |
| 15.59 | 12     | 0     | »       |                              |                       | <b>Mort.</b>                                                                                                          |

*Autopsie.* — Macroscopiquement : rien de spécial.

Les 12 premières injections, qui sont chacune de 1 cgr. par kg., sont faites à 2, 3, 4 minutes d'intervalle. Après la huitième, soit à la dose de 8 cgr. de phanodorme par kg. injectés dans l'espace de 16 minutes, le réflexe cornéen est aboli, le lapin est entré dans le sommeil et sera bientôt dans un état de flaccidité absolue.

La respiration qui, au début de l'expérience était de 86 par minute, se ralentit assez rapidement. Elle s'arrête quand le lapin a reçu 11 cgr. par kg. et cela dans l'espace de 25 minutes. L'élévation de la pression qui se manifeste au moment où la respiration est devenue insuffisante et menace de s'arrêter, dénote que le centre respiratoire n'est pas intact, mais pas encore paralysé.

En continuant les injections et en augmentant les doses, la pression tombe assez rapidement. La baisse considérable de la pression doit être attribuée surtout à l'affaiblissement du cœur. Nulle part nous ne voyons de phénomène indiquant une stase sanguine, les plaies ne saignent pas. Le centre vasomoteur ne paraîtrait pas particulièrement atteint.

L'adrénaline produit un effet très faible quand on l'injecte 46 minutes après le début de la première injection, au moment où le lapin a reçu 45 cgr. Son action étant périphérique, il faut admettre, ou bien que le cœur n'est plus capable de fournir l'effort qu'on lui demande, ou bien que les vasomoteurs périphériques sont devenus peu excitables.

Quand le lapin a reçu 50 puis 55 cgr. de phanodorme par kg. l'adrénaline de même que le strophantus, ne sont plus capables d'agir sur la pression qui bientôt tombe à 0.

Cette expérience nous montre en outre que le cœur, avec cette dose de 55 cgr. par kg., n'est pas arrêté. Le tracé des pulsations est ondulant. Au fur et à mesure que la respiration se ralentit, les pulsations diminuent de fréquence pour s'accélérer de nouveau lorsque l'on établit la respiration artificielle.

Immédiatement après l'administration de l'adrénaline et du strophantus, il y a une certaine accélération des pulsations qui est bientôt remplacée par un ralentissement de celles-ci.

Nous constatons donc que le phanodorme, tout en affaiblissant le cœur, ne l'arrête point, même à hautes doses et que la mort provient de l'arrêt de la respiration.

Arrêt de la respiration après **11 egr.** par kg.

Pas d'arrêt du cœur après **55 egr.** par kg.

Une dose cinq fois supérieure à celle qui arrête la respiration, n'arrête pas encore le cœur.

## Expérience II

**Lapin** ♀ pesant 2,300 kg.

Injectons intra-artérielles de phanodorme solubilisé à 1 %.

| Heure | Press. | Puls. | Respir. | Inject.                    | Tot. phan.<br>par kg. | Observations                                                                                                                       |
|-------|--------|-------|---------|----------------------------|-----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 14.54 |        |       |         |                            |                       | mis au kymographion.                                                                                                               |
| 14.55 | 105    | 216   | 60      |                            |                       | Le lapin est agité, il se débat beaucoup ce qui influence la pression et fait varier le nombre des pulsations et des respirations. |
| 14.56 | 102    | 186   | 57      |                            |                       |                                                                                                                                    |
| 14.57 | 103    | 192   | 50      |                            |                       |                                                                                                                                    |
| 14.58 | 93     | 222   | 90      |                            |                       |                                                                                                                                    |
| 14.59 | 96     | 222   | 69      |                            |                       |                                                                                                                                    |
| 15.—  | 89     | 180   | 75      | 1 <sup>re</sup><br>2.3 cc. | 1 egr.                | Réflexes très vifs.                                                                                                                |
| 15.01 | 120    | 162   | 88      |                            |                       |                                                                                                                                    |
| 15.02 | 100    | 222   | 78      | 2 <sup>me</sup><br>2.3 cc. | 2 egr.                | Réflexe oculo-palpébral posit.                                                                                                     |
| 15.03 | 100    | 172   | 68      |                            |                       |                                                                                                                                    |
| 15.04 | 96     | 183   | 78      | 3 <sup>me</sup><br>2.3 cc. | 3 egr.                |                                                                                                                                    |

| Heure | Press. | Puls. | Respir | Inject.                    | Tot. phan.<br>par kg. | Observations                                                                                                          |
|-------|--------|-------|--------|----------------------------|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 15.05 | 92     | 228   | 91     |                            |                       | Le lapin est moins agité.                                                                                             |
| 15.06 | 90     | 210   | 80     | 1 <sup>me</sup><br>2.3 cc. | 4 cgr.                | Réflexe oculo-palpébral posit.                                                                                        |
| 15.07 | 109    | 240   | 66     |                            |                       | Réflexes tendineux tr. vifs, un peu de larmoie-<br>ment.                                                              |
| 15.08 | 103    | 201   | 58     | 5 <sup>me</sup><br>2.3 cc. | 5 cgr.                | Le lapin est dé-<br>primé.                                                                                            |
| 15.09 | 92     | 210   | 56     |                            |                       |                                                                                                                       |
| 15.10 | 91     | 219   | 56     | 6 <sup>me</sup><br>2.3 cc. | 6 cgr.                | Réflexe cornéen<br>tr. fortement di-<br>minué, réflexe<br>palpébral posi-<br>tif, larmoie-<br>ment prononcé.          |
| 15.11 | 102    | 246   | 57     |                            |                       |                                                                                                                       |
| 15.12 | 95     | 246   | 56     |                            |                       |                                                                                                                       |
| 15.13 | 95     | 198   | 50     | 7 <sup>me</sup><br>2.3 cc. | 7 cgr.                | Réflexe cornéen<br>= traces. Ré-<br>flexes tendineux<br>tr. vifs, le lapin<br>réagit quand on<br>lui pince l'oreille. |
| 15.14 | 91     | 246   | 52     |                            |                       | Le lapin paraît<br>dormir.                                                                                            |
| 15.15 | 91     | 246   | 48     |                            |                       |                                                                                                                       |
| 15.16 | 96     | 222   | 46     | 8 <sup>me</sup><br>2.3 cc. | 8 cgr.                | Réflexe cornéen<br>aboli.                                                                                             |
| 15.17 | 94     | 288   | 48     |                            |                       |                                                                                                                       |
| 15.18 | 103    | 260   | 44     | 9 <sup>me</sup><br>2.3 cc. | 9 cgr.                |                                                                                                                       |

| Heure | Press. | Puls. | Respir. | Inject.                     | Tot. phan.<br>par kg. | Observations                                                                                                                             |
|-------|--------|-------|---------|-----------------------------|-----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 15.19 | 92     | 288   | 42      |                             |                       |                                                                                                                                          |
| 15.20 | 91     | 282   | 38      |                             |                       |                                                                                                                                          |
| 15.21 | 97     | 228   | 36      | 10 <sup>me</sup><br>2.3 cc. | 10 cgr.               | Sommeil prof.                                                                                                                            |
| 15.22 | 90     | 261   | 36      |                             |                       |                                                                                                                                          |
| 15.23 | 88     | 261   | 42      | 11 <sup>me</sup><br>2.3 cc. | 11 cgr.               |                                                                                                                                          |
| 15.24 | 90     | 261   | 32      |                             |                       |                                                                                                                                          |
| 15.25 | 87     | 258   | 30      | 12 <sup>me</sup><br>2.3 cc. | 12 cgr.               |                                                                                                                                          |
| 15.26 | 88     | 252   | 36      |                             |                       |                                                                                                                                          |
| 15.27 | 86     | 260   | 30      | 13 <sup>me</sup><br>2.3 cc. | 13 cgr.               | Réflexe cornéen<br>aboli. Réflexe<br>palpébral =<br>traces.                                                                              |
| 15.28 | 86     | 261   | 26      |                             |                       | Réflexes patel-<br>laires = traces.<br>Sommeil anes-<br>thésique.                                                                        |
| 15.29 | 85     | 215   | 21      | 14 <sup>me</sup><br>2.3 cc. | 14 cgr.               |                                                                                                                                          |
| 15.30 | 83     | 240   | 22      |                             |                       |                                                                                                                                          |
| 15.31 | 83     | 243   | 24      | 15 <sup>me</sup><br>2.3 cc. | 15 cgr.               | Réflexes corné-<br>en et palpébral<br>abolis, réflexes<br>tendineux abolis                                                               |
| 15.32 | 76     | 234   | 18      |                             |                       |                                                                                                                                          |
| 15.33 | 79     | 249   | 18      | 16 <sup>me</sup><br>2.3 cc. | 16 cgr.               | Le lapin ne réa-<br>git pas quand on<br>lui pince l'oreil-<br>le ni quand on<br>lui souffle sur le<br>ventre; la respi-<br>ration montre |

| Heure | Press. | Puls. | Respir.          | Inject. | Tot. phan.<br>par kg. | Observations                                                                                                                                  |
|-------|--------|-------|------------------|---------|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|       |        |       |                  |         |                       | une tendance à la périodicité.                                                                                                                |
| 15.34 | 73     | 240   | 14               |         |                       |                                                                                                                                               |
| 15.35 | 78     | 240   | 9                |         |                       |                                                                                                                                               |
| 15.36 | 82     | 210   | 4                |         |                       | Flaccidité.                                                                                                                                   |
| 15.37 | 79     | 201   | R. A.            |         |                       | On installe la resp. artific.                                                                                                                 |
| 15.38 | 64     | 252   | »                |         |                       | Tous les réflexes sont abolis.                                                                                                                |
| 15.40 | 75     | 228   | »                |         |                       |                                                                                                                                               |
| 15.44 | 84     | 228   | »                |         |                       |                                                                                                                                               |
| 15.45 | 84     | 240   | »                |         |                       |                                                                                                                                               |
| 15.50 | 98     | 240   | »                |         |                       |                                                                                                                                               |
| 15.51 | 98     | 222   | »                |         |                       |                                                                                                                                               |
| 15.52 | 102    | 204   | »                |         |                       |                                                                                                                                               |
| 15.53 | 98     | 210   | Arrêt R. A.<br>0 |         |                       | Réflexes = 0.<br>Pas de respiration spontanée.                                                                                                |
| 15.54 | 102    | 138   | R. A.            |         |                       | La respiration artificielle est remise en marc.                                                                                               |
| 15.55 | 76     | 226   | »                |         |                       |                                                                                                                                               |
| 16.04 | 88     | 226   | »                |         |                       | Réflexes = 0.                                                                                                                                 |
| 16.05 | 93     | 216   | »                |         |                       | Injection intra-artérielle d'une gtte de chlorhydrate d'adrénaline à 1‰ dans 1 cc. d'eau salée. L'effet est très remarquable sur la pression. |
| 16.06 | 115    | 199   | »                |         |                       |                                                                                                                                               |
| 16.07 | 120    | 192   | »                |         |                       |                                                                                                                                               |
| 16.08 | 90     | 204   | »                |         |                       |                                                                                                                                               |

| Heure | Press. | Puls. | Respir.     | Inject.                              | Tot. phan.<br>par kg. | Observations                                                                               |
|-------|--------|-------|-------------|--------------------------------------|-----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| 16.09 | 86     | 204   | R. A.       |                                      |                       |                                                                                            |
| 16.14 | 70     | 198   | »           |                                      |                       |                                                                                            |
| 16.15 | 67     | 204   | »           |                                      |                       |                                                                                            |
| 16.16 | 66     | 204   | »           |                                      |                       |                                                                                            |
| 16.20 | 56     | 204   | »           |                                      |                       | Réflexes = 0.                                                                              |
| 16.21 | 60     | 204   | »           |                                      |                       |                                                                                            |
| 16.24 | 60     | 204   | »           |                                      |                       | Réflexes = 0.                                                                              |
| 16.25 | 69     | 198   | »           | 17 <sup>me</sup><br>11.5 cc. 21 cgr. |                       |                                                                                            |
| 16.26 | 54     | 198   | Arrêt R. A. |                                      |                       |                                                                                            |
| 16.27 | 50     | 198   | 0           |                                      |                       |                                                                                            |
| 16.28 | 49     | 198   | 0           |                                      |                       |                                                                                            |
|       |        |       |             |                                      |                       | La respir. arti-<br>ficielle est re-<br>mise en marche.                                    |
| 16.29 | 55     | 186   | R. A.       |                                      |                       | Injection intra-<br>artérielle d'une<br>goutte d'adréna-<br>line soit 2 gttes<br>au total. |
| 16.30 | 88     | 171   | »           |                                      |                       | L'effet sur la<br>pression est beau-<br>coup plus faible.                                  |
| 16.31 | 66     | 192   | »           |                                      |                       |                                                                                            |
| 16.32 | 64     | 174   | »           | 18 <sup>me</sup><br>11.5 cc. 26 cgr. |                       |                                                                                            |
| 16.33 | 60     | 186   | »           |                                      |                       |                                                                                            |
| 16.34 | 50     | 180   | »           |                                      |                       |                                                                                            |
| 16.35 | 44     | 180   | »           |                                      |                       |                                                                                            |
| 16.36 | 47     | 171   | »           | 19 <sup>me</sup><br>11.5 cc. 31 cgr. |                       |                                                                                            |
| 16.37 | 46     | 162   | »           |                                      |                       |                                                                                            |
| 16.38 | 57     | 162   | »           |                                      |                       | Injection d'une<br>gtte d'adréna-<br>line soit 3 gttes<br>au total, l'effet                |

| Heure | Press. | Puls. | Respir. | Inject.                      | Tot. phan.<br>par kg. | Observations                                                                                                       |
|-------|--------|-------|---------|------------------------------|-----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|       |        |       |         |                              |                       | sur la pression<br>est tr. court et<br>peu marqué.                                                                 |
| 16.39 | 74     | 168   | R. A.   |                              |                       |                                                                                                                    |
| 16.40 | 58     | 156   | »       |                              |                       |                                                                                                                    |
| 16.41 | 53     | 162   | »       | 20 <sup>me</sup><br>23 cc.   | 41 cgr.               | Réflexes = 0.                                                                                                      |
| 16.42 | 36     | 162   | »       |                              |                       |                                                                                                                    |
| 16.43 | 30     | 156   | »       |                              |                       | La pression chu-<br>te rapidement.                                                                                 |
| 16.44 | 27     | 150   | »       | 21 <sup>me</sup><br>23 cc.   | 51 cgr.               |                                                                                                                    |
| 16.45 | 26     | 150   | »       |                              |                       |                                                                                                                    |
| 16.46 | 21     | 138   | »       |                              |                       |                                                                                                                    |
| 16.47 | 21     | 138   | »       |                              |                       | Injection d'une<br>gtte d'adréna-<br>line soit 4 gttes<br>au total. Faible<br>effet sur la pres-<br>sion.          |
| 16.48 | 29     | 138   | »       |                              |                       |                                                                                                                    |
| 16.49 | 58     | 144   | »       |                              |                       | Injection d'une<br>gtte d'adréna-<br>line soit 5 gttes<br>au total. Effet<br>un peu plus mar-<br>qué sur la press. |
| 16.50 | 68     | 156   | »       |                              |                       |                                                                                                                    |
| 16.51 | 57     | 144   | »       |                              |                       |                                                                                                                    |
| 16.52 | 18     | 150   | »       | 22 <sup>me</sup><br>23 cc.   | 61 cgr.               |                                                                                                                    |
| 16.53 | 36     | 141   | »       |                              |                       |                                                                                                                    |
| 16.54 | 30     | 132   | »       |                              |                       |                                                                                                                    |
| 16.55 | 29     | 120   | »       |                              |                       |                                                                                                                    |
| 16.56 | 30     | 135   | »       | 23 <sup>me</sup><br>23 cc.   | 71 cgr.               |                                                                                                                    |
| 16.57 | 22     | 126   | »       |                              |                       |                                                                                                                    |
| 16.58 | 21     | 120   | »       | 24 <sup>me</sup><br>11.5 cc. | 76 cgr.               |                                                                                                                    |

| Heure   | Press. | Puls. | Respir. | Inject. | Tot. phan.<br>par kg. | Observations                                                                                                   |
|---------|--------|-------|---------|---------|-----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 16.59   | 20     | 120   | R. A.   |         |                       | Injection d'une<br>gtte d'adréna-<br>line soit 6 gttes<br>au total. L'Ef-<br>fet sur la pres-<br>sion est nul. |
| 17.—    | 21     | 114   | »       |         |                       |                                                                                                                |
| 17.01   | 21     | 114   | »       |         |                       |                                                                                                                |
| 17.02   | 20     | 108   | »       |         |                       |                                                                                                                |
| 17.03   | 21     | 114   | »       |         |                       | Injection de 3<br>gttes d'adréna-<br>line soit 9 gttes<br>au total, légère<br>action sur la<br>pression.       |
| 17.04   | 25     | 114   | »       |         |                       |                                                                                                                |
| 17.05   | 31     | 120   | »       |         |                       |                                                                                                                |
| 17.06 " | 37     | 120   | »       |         |                       | Injection 1/3 cc.<br>de teinture de<br>strophantus ds<br>4 cc. d'eau salée.<br>L'effet est plus<br>durable.    |
| 17.07   | 48     | 132   | »       |         |                       |                                                                                                                |
| 17.08   | 50     | 126   | »       |         |                       |                                                                                                                |
| 17.09   | 50     | 132   | »       |         |                       |                                                                                                                |
| 17.11   | 48     | 108   | »       |         |                       |                                                                                                                |
| 17.13   | 43     | 120   | »       |         |                       |                                                                                                                |
| 17.15   | 38     | 144   | »       |         |                       |                                                                                                                |
| 17.17   | 30     | 156   | »       |         |                       |                                                                                                                |
| 17.18   | 24     | 150   | »       |         |                       |                                                                                                                |
| 17.19   | 21     | 144   | »       |         |                       |                                                                                                                |
| 17.20   | 12     | 0     | »       |         |                       | <b>Mort</b>                                                                                                    |

*Autopsie.* - A part les poumons, qui présentent quelques taches violet-foncé, nous n'observons rien de spécial macroscopiquement.

La respiration qui, au début est très oscillante, le lapin étant très agité, se calme et se ralentit fortement à partir de la quatrième injection, soit après que le lapin a reçu une dose de 4 cgr. par kg. Elle s'arrête après la 16<sup>me</sup> injection qui correspond à 16 cc. par kg. et qui a été faite 33 minutes après le commencement de l'expérience. A ce moment, la respiration artificielle est mise en marche, nous l'arrêtons deux fois et constatons que les mouvements respiratoires spontanés ne reprennent pas.

Le réflexe cornéen, qui diminue au fur et à mesure des injections, est aboli à la dose de 13 cgr. par kg. injectés en 27 minutes.

La pression qui est très oscillante au début, tombe peu à peu et remonte lors de la mise en marche de la respiration artificielle, ce qui est une preuve de la vitalité du centre respiratoire.

Au cours de l'expérience, nous avons administré six fois de l'adrénaline et constaté son action marquée sur la pression, action qui va en diminuant.

Après l'injection de la première goutte d'adrénaline, le lapin, ayant reçu 16 cgr. par kg. de phanodorme, l'effet a été si marqué que la pression a dépassé de beaucoup son niveau initial. Les injections suivantes d'adrénaline, tout en agissant dans le même sens, n'ont pas fait remonter la pression au niveau initial.

Malgré l'administration de 76 cgr. par kg. de phanodorme dans un laps de temps de 2 heures, le cœur n'est pas arrêté. La courbe des pulsations est très oscillante et accuse un ralentissement lent et graduel.

Arrêt de la respiration == après **16 cgr.** par kg.

Pas d'arrêt du cœur après **76 cgr.** par kg.

Une dose 4 1/2 fois supérieure à celle qui arrête la respiration ne produit pas l'arrêt du cœur.

### Expérience III

Lapin ♀ pesant 2,100 kg.

Injectons intra-artérielles de phanodorme solubilisé à 1 %

| Heure         | Press. | Puls. | Respir. | Inject.                    | Tot. phan.<br>par kg. | Observations                                                                                                                      |
|---------------|--------|-------|---------|----------------------------|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 17.04         |        |       |         |                            |                       | Mis au kymo-<br>graphion.                                                                                                         |
| 17.05         | 106    | 240   | 81      |                            |                       | Le lapin se dé-<br>bat.                                                                                                           |
| 17.06         | 104    | 246   | 64      |                            |                       |                                                                                                                                   |
| 17.07         | 100    | 240   | 83      |                            |                       |                                                                                                                                   |
| 17.08         | 100    | 181   | 79      | 1 <sup>re</sup><br>1 cc.   | 0,5 cgr.              | Le lapin est tr.<br>agité, il conti-<br>nue à se débat-<br>tre après l'in-<br>jection. Irrégu-<br>larité cardiaque<br>temporaire. |
| 17.09         | 108    | 132   | 70      |                            |                       |                                                                                                                                   |
| 17.10         | 110    | 228   | 76      |                            |                       |                                                                                                                                   |
| 17.11         | 109    | 228   | 71      |                            |                       |                                                                                                                                   |
| 17.12         | 101    | 228   | 70      |                            |                       | Le lapin est pl.<br>calme, la respi-<br>ration et le cœur<br>sont plus régu-<br>liers.                                            |
| 17.13         | 103    | 234   | 82      |                            |                       |                                                                                                                                   |
| 17.14         | 104    | 222   | 75      |                            |                       |                                                                                                                                   |
| 17.15         | 98     | 216   | 81      |                            |                       |                                                                                                                                   |
| 17.16         | 106    | 216   | 85      |                            |                       |                                                                                                                                   |
| 17.17         | 106    | 222   | 90      |                            |                       |                                                                                                                                   |
| 17.18 à 17.20 |        |       |         |                            |                       | La respiration<br>se ralentit.                                                                                                    |
| 17.22         | 103    | 144   | 70      | 2 <sup>me</sup><br>3.2 cc. | 2 cgr.                | Le réflexe cor-<br>néo - palpébral,                                                                                               |

| Heure | Press. | Puls. | Respir. | Inject.         | Tot. phan.<br>par kg. | Observations      |
|-------|--------|-------|---------|-----------------|-----------------------|-------------------|
|       |        |       |         |                 |                       | d'abord normal    |
| 17.23 | 94     | 246   | 50      |                 |                       | diminue rapide-   |
| 17.24 | 101    | 228   | 46      | 3 <sup>me</sup> |                       | ment.             |
|       |        |       |         | 4.2 cc.         | 4 egr.                | Le lapin est      |
|       |        |       |         |                 |                       | tranquille. Ré-   |
|       |        |       |         |                 |                       | flexe palpébral   |
|       |        |       |         |                 |                       | positif. Réflexe  |
|       |        |       |         |                 |                       | cornéen = trac.   |
|       |        |       |         |                 |                       | Réflexes tendi-   |
|       |        |       |         |                 |                       | neux normaux.     |
| 17.25 | 97     | 204   | 44      |                 |                       | Le lapin est tr.  |
|       |        |       |         |                 |                       | calme. la respi-  |
|       |        |       |         |                 |                       | ration est forte- |
|       |        |       |         |                 |                       | ment ralentie.    |
| 17.26 | 97     | 210   | 46      |                 |                       | Réflexe cornéen   |
|       |        |       |         |                 |                       | = aboli.          |
| 17.27 | 100    | 234   | 47      |                 |                       | Le lapin dort     |
|       |        |       |         |                 |                       | profondément.     |
| 17.28 | 100    | 222   | 48      |                 |                       |                   |
| 17.29 | 95     | 234   | 41      |                 |                       | Réflexe cornéen   |
| 17.36 | 91     | 220   | 41      |                 |                       | = 0.              |
| 17.37 | 95     | 216   | 42      |                 |                       |                   |
| 17.38 | 88     | 222   | 37      |                 |                       |                   |
| 17.43 | 95     | 220   | 36      |                 |                       |                   |
| 17.44 | 88     | 216   | 35      |                 |                       |                   |
| 17.50 | 89     | 218   | 35      |                 |                       | Réflexe cornéen   |
| 17.51 | 95     | 216   | 36      |                 |                       | = 0.              |
| 17.58 | 95     | 215   | 38      |                 |                       |                   |
| 17.59 | 92     | 210   | 35      |                 |                       |                   |
| 18.—  | 98     | 198   | 35      |                 |                       | Le lapin dort,    |
|       |        |       |         |                 |                       | mais n'est pas    |
|       |        |       |         |                 |                       | en résolution     |
|       |        |       |         |                 |                       | musculaire.       |

| Heure | Press. | Puls. | Respir. | Inject.                    | Tot. phan.<br>par kg. | Observations                                                                                                                                                                                            |
|-------|--------|-------|---------|----------------------------|-----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 18.03 | 88     | 200   | 35      |                            |                       |                                                                                                                                                                                                         |
| 18.05 | 96     | 210   | 34      |                            |                       |                                                                                                                                                                                                         |
| 18.08 | 89     | 216   | 35      |                            |                       |                                                                                                                                                                                                         |
| 18.09 | 94     | 198   | 36      |                            |                       | Réflexe cornéen<br>= 0. Réflexes<br>tendineux =<br>positifs. Un peu<br>de larmolement                                                                                                                   |
| 18.10 | 93     | 210   | 36      |                            |                       |                                                                                                                                                                                                         |
| 18.15 | 89     | 210   | 35      |                            |                       |                                                                                                                                                                                                         |
| 18.16 | 93     | 210   | 35      |                            |                       | 50 min. après la<br>dernière injec-<br>tion, le réflexe<br>cornéen est en-<br>core aboli, le la-<br>pin dort touj.                                                                                      |
| 18.17 | 100    | 198   | 37      | 4 <sup>me</sup><br>4.2 cc. | 6 cgr.                |                                                                                                                                                                                                         |
| 18.18 | 90     | 204   | 42      |                            |                       | Réflexe cornéen<br>= 0. Au mo-<br>ment où l'on<br>fait l'injection,<br>on constate quel<br>ques mouvem.<br>de défense. En<br>soufflant sur le<br>ventre, on pro-<br>duit une légère<br>réaction motric. |
| 18.19 | 94     | 204   | 34      |                            |                       |                                                                                                                                                                                                         |
| 18.20 | 85     | 210   | 35      | 5 <sup>me</sup><br>4.2 cc. | 8 cgr.                |                                                                                                                                                                                                         |
| 18.21 | 74     | 198   | 40      |                            |                       | Larmolement<br>prononcé.                                                                                                                                                                                |
| 18.22 | 76     | 204   | 36      |                            |                       | Réflexes tendi-<br>neux = 0. Som-<br>meil profond.                                                                                                                                                      |

| Heure | Press. | Puls. | Respir. | Inject.                     | Tot. phan.<br>par kg. | Observations                                                                    |
|-------|--------|-------|---------|-----------------------------|-----------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| 18.23 | 79     | 192   | 36      | 6 <sup>me</sup><br>4.2 cc.  | 10 cgr.               |                                                                                 |
| 18.24 | 78     | 198   | 30      |                             |                       | Pression baisse<br>assez régulière<br>ment.                                     |
| 18.25 | 71     | 198   | 31      | 7 <sup>me</sup><br>4.2 cc.  | 12 cgr.               |                                                                                 |
| 18.26 | 70     | 192   | 35      | 8 <sup>me</sup><br>4.2 cc.  | 11 cgr.               | Sommeil anes-<br>thésique Flac-<br>cidité tr. marq.                             |
| 18.27 | 76     | 192   | 34      |                             |                       |                                                                                 |
| 18.28 | 73     | 186   | 29      | 9 <sup>me</sup><br>4.2 cc.  | 16 cgr.               |                                                                                 |
| 18.29 | 68     | 192   | 24      | 10 <sup>me</sup><br>4.2 cc. | 18 cgr.               |                                                                                 |
| 18.30 | 55     | 192   | 23      |                             |                       | Immobilité, ab-<br>sence totale des<br>réflexes.                                |
| 18.31 | 56     | 180   | 18      | 11 <sup>me</sup><br>4.2 cc. | 20 cgr.               |                                                                                 |
| 18.32 | 52     | 186   | 15      | 12 <sup>me</sup><br>4.2 cc. | 22 cgr.               |                                                                                 |
| 18.33 | 48     | 180   | 13      |                             |                       | La respiration<br>spontanée mon-<br>tre une tendan-<br>ce à la périod-<br>cité. |
| 18.34 | 45     | 180   | 9       | 13 <sup>me</sup><br>4.2 cc. | 24 cgr.               |                                                                                 |
| 18.35 | 45     | 162   | 1       |                             |                       | Arrêt de la res-<br>pir. spontanée.                                             |
| 18.36 | 48     | 162   | R. A.   |                             |                       | On met en mar-<br>che la respira-<br>tion artificielle.                         |
| 18.37 | 53     | 174   | »       |                             |                       |                                                                                 |

| Heure | Press. | Puls. | Respir.            | Inject.          | Tot. phan.<br>par kg. | Observations                                                                                    |
|-------|--------|-------|--------------------|------------------|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 18.38 | 55     | 174   | Arrêt R. A.<br>( ) |                  |                       | Pendant l'arrêt de la respiration artificielle, il n'y a aucun mouvement respiratoire spontané. |
| 18.38 | 55     | 174   | R. A.              | 14 <sup>me</sup> |                       |                                                                                                 |
| 18.40 | 51     | 168   | »                  | 4.2 cc.          | 26 cgr.               | Remise en marche de la respir. artificielle.                                                    |
| 18.41 | 50     | 168   | »                  | 15 <sup>me</sup> |                       |                                                                                                 |
|       |        |       |                    | 10,5 cc.         | 31 cgr.               |                                                                                                 |
| 18.42 | 43     | 168   | »                  | 16 <sup>me</sup> |                       |                                                                                                 |
|       |        |       |                    | 10.5 cc.         | 38 cgr.               |                                                                                                 |
| 18.43 | 39     | 168   | »                  | 17 <sup>me</sup> |                       |                                                                                                 |
|       |        |       |                    | 10.5 cc.         | 41 cgr.               |                                                                                                 |
| 18.44 | 35     | 174   | .                  |                  |                       |                                                                                                 |
| 18.45 | 31     | 162   | »                  | 18 <sup>me</sup> |                       |                                                                                                 |
|       |        |       |                    | 14.7 cc.         | 48 cgr.               |                                                                                                 |
| 18.46 | 29     | 156   |                    |                  |                       |                                                                                                 |
| 18.47 | 23     | 150   | Arrêt R. A.<br>( ) |                  |                       | On arrête la respiration artific., il n'y a pas de traces de respiration spontan.               |
| 18.48 | 20     | 138   | 0                  |                  |                       |                                                                                                 |
| 18.49 | 13     | 0     | 0                  |                  |                       | <b>Mort.</b>                                                                                    |

*Autopsie.* — Macroscopiquement, rien de particulier.

Dans cette expérience, nous avons cherché si, et en combien de temps, le réflexe cornéen aboli revenait. Ce réflexe a été aboli à la dose de 4 cgr. par kg., 17 minutes après la première injection. Un peu moins d'une heure plus tard, ce réflexe reste aboli. Après reprise des injections, la respiration spontanée s'arrête au moment où la dose de 24 cgr. par kg.

est atteinte, soit 87 minutes après la première injection. La respiration artificielle est alors mise en marche.

La pression oscillante, mais longtemps assez haute, commence à baisser sérieusement à la dose de 8 cgr. par kg. Elle atteint son point le plus bas après la 18<sup>me</sup> injection, le lapin ayant reçu 48 cgr. par kg.

Arrêt de la respiration spontanée après **24 cgr.** de phanodorme par kg.

Pas d'arrêt du cœur après **48 cgr.** par kg.

### *Expérience IV.*

**Lapin** ♀ pesant 2,100 kg.

Injections intra-artérielles de phanodorme solubilisé à 5 ‰.

| Heure         | Press. | Puls. | Respir. | Inject.                    | Tot. phan.<br>par kg. | Observations                                              |
|---------------|--------|-------|---------|----------------------------|-----------------------|-----------------------------------------------------------|
| 15.20         |        |       |         |                            |                       | Mis au kymo-                                              |
| 15.21         | 97     | 270   | 45      |                            |                       | graphion.                                                 |
| 15.22         | 105    | 264   | 64      |                            |                       | Le lapin est                                              |
| 15.23         | 95     | 258   | 72      |                            |                       | tranquille.                                               |
| 15.24         | 85     | 264   | 66      |                            |                       |                                                           |
| 15.25         | 88     | 264   | 67      |                            |                       |                                                           |
| 15.26 à 15.30 |        |       |         |                            |                       | Pression, pulsa-<br>tions et respira-<br>tion régulières. |
| 15.31         | 98     | 260   | 63      |                            |                       |                                                           |
| 15.32         | 97     | 258   | 61      |                            |                       |                                                           |
| 15.33         | 102    | 270   | 60      | 1 <sup>re</sup><br>4.2 cc. | 1 cgr.                | Le lapin ne réa-<br>git pas.                              |
| 15.34         | 102    | 264   | 57      |                            |                       |                                                           |
| 15.35         | 102    | 258   | 47      |                            |                       |                                                           |
| 15.36         | 100    | 276   | 42      | 2 <sup>me</sup><br>4.2 cc. | 2 cgr.                |                                                           |
| 15.37         | 95     | 282   | 41      |                            |                       |                                                           |
| 15.38         | 100    | 276   | 39      |                            |                       |                                                           |
| 15.42         | 105    | 275   | 38      |                            |                       | Le lapin paraît<br>dormir.                                |

| Heure         | Press. | Puls. | Respir. | Inject.         | Tot. phan.<br>par kg. | Observations                                                                                                                                                       |
|---------------|--------|-------|---------|-----------------|-----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 15.43         | 101    | 270   | 37      |                 |                       | Réflexe cornéen<br>diminué. Au<br>moyen d'un crin<br>il faut plusieurs<br>attouchements<br>pour produire<br>ce réflexe. Ré-<br>flexes patellai-<br>res = positifs. |
| 15.44         | 101    | 270   | 37      |                 |                       |                                                                                                                                                                    |
| 15.45         | 106    | 270   | 38      |                 |                       |                                                                                                                                                                    |
| 15.49         | 99     | 275   | 37      | 2.1 cc.         | 2.5 cgr.              | Réflexe cornéen<br>tr. diminué. Il<br>faut 10 à 15 at-<br>touchements, à<br>raison de 3 ou 4<br>par seconde pr<br>le produire.                                     |
| 15.30 "       | 99     | 276   | 37      |                 |                       |                                                                                                                                                                    |
| 15.51         | 102    | 264   | 37      |                 |                       |                                                                                                                                                                    |
| 15.52 à 15.57 |        |       |         |                 |                       | Pulsations et<br>respirations ré-<br>gulières.                                                                                                                     |
| 15.58         | 90     | 264   | 34      |                 |                       |                                                                                                                                                                    |
| 15.59         | 105    | 264   | 34      |                 |                       |                                                                                                                                                                    |
| 16. —         | 94     | 264   | 37      | 4 <sup>me</sup> |                       |                                                                                                                                                                    |
|               |        |       |         | 2.1 cc.         | 3 cgr.                |                                                                                                                                                                    |
| 16.01         | 100    | 276   | 39      |                 |                       |                                                                                                                                                                    |
| 16.02         | 86     | 270   | 39      |                 |                       |                                                                                                                                                                    |
| 16.03         | 103    | 264   | 36      |                 |                       |                                                                                                                                                                    |
| 16.05         | 97     | 270   | 36      | 5 <sup>me</sup> |                       |                                                                                                                                                                    |
|               |        |       |         | 2.1 cc.         | 3.5 cgr.              |                                                                                                                                                                    |
| 16.06         | 100    | 270   | 37      |                 |                       |                                                                                                                                                                    |
| 16.07         | 112    | 270   | 36      |                 |                       |                                                                                                                                                                    |
| 16.09         | 100    | 258   | 36      | 6 <sup>me</sup> |                       |                                                                                                                                                                    |
|               |        |       |         | 2.1 cc.         | 4 cgr.                | Un peu de lar-<br>moiement.                                                                                                                                        |

| Heure | Press. | Puls. | Respir. | Inject.                    | Tot. phan.<br>par kg. | Observations                                                                                               |
|-------|--------|-------|---------|----------------------------|-----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 16.10 | 103    | 258   | 36      |                            |                       | Réflexe cornéen très faible, 15 à 20 attouchem. pr le produire. Le lapin dort calmement.                   |
| 16.11 | 100    | 270   | 36      |                            |                       |                                                                                                            |
| 16.15 | 86     | 270   | 35      | 7 <sup>me</sup><br>2.1 cc. | 4.5 cgr.              |                                                                                                            |
| 16.16 | 98     | 270   | 35      |                            |                       | Le pincement de l'oreille ne produit aucun mouvement. Larmoiement prononcé. Réflexe cornéen presque aboli. |
| 16.17 | 98     | 268   | 32      |                            |                       |                                                                                                            |
| 16.18 | 100    | 270   | 33      |                            |                       | La respiration qui est ralentie se maintient à peu près au même chiffre.                                   |
| 16.21 | 94     | 264   | 33      |                            |                       |                                                                                                            |
| 16.22 | 93     | 276   | 34      |                            |                       |                                                                                                            |
| 16.31 | 91     | 270   | 32      |                            |                       | Sommeil profond. Réflexe cornéen = 0. Réflexes patellaires = positifs                                      |
| 16.32 | 100    | 264   | 31      |                            |                       |                                                                                                            |
| 16.39 | 84     | 258   | 31      |                            |                       |                                                                                                            |
| 16.40 | 95     | 252   | 31      |                            |                       | Réflexes cornéen = 0.                                                                                      |
| 16.45 | 88     | 252   | 32      |                            |                       | Réflexe cornéen = 0.                                                                                       |

| Heure | Press. | Puls. | Respir. | Inject. | Tot. phan.<br>par kg. | Observations                                                                                                                      |
|-------|--------|-------|---------|---------|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 16.46 | 90     | 258   | 33      |         |                       |                                                                                                                                   |
| 16.47 | 94     | 253   | 33      |         |                       |                                                                                                                                   |
| 17.—  | 92     | 258   | 33      |         |                       | Réflexe cornéen<br>= 0.                                                                                                           |
| 17.01 | 100    | 264   | 32      |         |                       |                                                                                                                                   |
| 17.02 | 103    | 264   | 35      |         |                       |                                                                                                                                   |
| 17.10 | 92     | 258   | 34      |         |                       | Le sommeil sem-<br>ble plus léger.                                                                                                |
| 17.11 | 92     | 258   | 33      |         |                       | Quelques mou-<br>vements spon-<br>tanés. Le réflexe<br>cornéen réappa-<br>raît mais très<br>faible, quelques<br>traces de réflexe |
| 17.12 | 93     | 252   | 31      |         |                       |                                                                                                                                   |
| 17.14 | 89     | 258   | 26      |         |                       |                                                                                                                                   |
| 17.16 | 84     | 252   | 32      |         |                       |                                                                                                                                   |
| 17.18 | 88     | 252   | 32      |         |                       |                                                                                                                                   |
| 17.25 | 80     | 258   | 33      |         |                       | Réflexe cornéen<br>très faible. Ré-<br>flexes patellai-<br>res = positifs.                                                        |
| 17.26 | 83     | 258   | 35      |         |                       |                                                                                                                                   |
| 17.27 | 79     | 264   | 34      |         |                       |                                                                                                                                   |
| 17.28 | 80     | 252   | 35      |         |                       |                                                                                                                                   |
| 17.29 | 82     | 252   | 33      |         |                       | Le sommeil sem-<br>ble de nouveau<br>plus profond.                                                                                |
| 17.30 | 84     | 252   | 37      |         |                       |                                                                                                                                   |
| 17.35 | 88     | 252   | 36      |         |                       |                                                                                                                                   |
| 17.36 | 88     | 258   | 35      |         |                       |                                                                                                                                   |
| 17.37 | 86     | 264   | 36      |         |                       |                                                                                                                                   |
| 17.45 | 85     | 258   | 36      |         |                       |                                                                                                                                   |
| 17.46 | 85     | 264   | 38      |         |                       | Réflexe cornéen<br>presque com-                                                                                                   |

| Heure | Press. | Puls. | Respir.      | Inject.                    | Tot. phan<br>par kg. | Observations                                                                                                                                                                                    |
|-------|--------|-------|--------------|----------------------------|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|       |        |       |              |                            |                      | plètement aboli.<br>Réflexes patel-<br>laires = positifs                                                                                                                                        |
| 17.47 | 85     | 252   | 37           |                            |                      |                                                                                                                                                                                                 |
| 17.48 | 86     | 246   | 39           |                            |                      |                                                                                                                                                                                                 |
| 17.54 | 90     | 210   | 28           |                            |                      |                                                                                                                                                                                                 |
| 17.55 | 103    | 210   | 21           |                            |                      |                                                                                                                                                                                                 |
|       | 105    | 210   | irrégulières |                            |                      | L'excitation fa-<br>radique du pneu-<br>mogastrique<br>gauche ou droit                                                                                                                          |
|       | 105    | 210   |              |                            |                      | ou des deux, au<br>niveau du cou                                                                                                                                                                |
|       | 72     | 198   |              |                            |                      | produit l'effet<br>habituel sur la                                                                                                                                                              |
| 17.56 | 104    | 201   | 25           |                            |                      | pression, les pul-<br>sations, et la res-<br>piration.                                                                                                                                          |
|       | 82     | 210   | irrégulières |                            |                      |                                                                                                                                                                                                 |
|       | 98     |       |              |                            |                      |                                                                                                                                                                                                 |
| 17.57 | 92     | 222   | 50           |                            |                      |                                                                                                                                                                                                 |
| 17.58 | 66     | 222   | 46           |                            |                      |                                                                                                                                                                                                 |
| 17.59 | 102    | 46    | 43           |                            |                      |                                                                                                                                                                                                 |
| 18.—  | 101    | 240   | 37           | 8 <sup>me</sup><br>6.3 cc. | 6 cgr.               | Reprise des in-<br>jections après<br>105 min. pen-<br>dant lesquelles<br>le réflexe cor-<br>néen n'est reve-<br>nu que très in-<br>complètement,<br>le sommeil res-<br>tant assez pro-<br>fond. |
| 18.01 | 99     | 240   | 40           | 9 <sup>me</sup><br>8.4 cc. | 8 cgr.               | Réflexe cornéen                                                                                                                                                                                 |

| Heure | Press. | Puls. | Respir. | Inject.                      | Tot. phan.<br>par kg. | Observations                                                                                                               |
|-------|--------|-------|---------|------------------------------|-----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 18.02 | 92     | 240   | 45      |                              |                       | dans les deux yeux presque nul. Vaso-dilatation de la face interne de la paupière supérieure.                              |
| 18.03 | 76     | 234   | 51      |                              |                       |                                                                                                                            |
| 18.04 | 76     | 240   | 50      |                              |                       |                                                                                                                            |
| 18.05 | 75     | 246   | 49      | 10 <sup>me</sup><br>8.1 cc.  | 8.4<br>10 cgr.        | Sommeil prof. Réflexe cornéen = à peine quelques traces. Réflexes patellaires = abolis.                                    |
| 18.06 | 56     | 228   | 59      |                              |                       |                                                                                                                            |
| 18.07 | 56     | 228   | 49      | 11 <sup>me</sup><br>8.1 cc.  | 12 cgr.               | Réflexe cornéen = aboli. Réflexes patellaires = abolis. Anesthésie absolue.                                                |
| 18.08 | 57     | 222   | 39      |                              |                       |                                                                                                                            |
| 18.09 | 63     | 228   | 35      | 12 <sup>me</sup><br>16.8 cc. | 16 cgr.               | Une impression faite sur la cornée assez vigoureusement ainsi que sur les paupières ne produit que des traces de réaction. |
| 18.10 | 49     | 210   | 37      |                              |                       |                                                                                                                            |
| 18.11 | 53     | 228   | 31      | 13 <sup>me</sup><br>16.8 cc. | 20 cgr.               |                                                                                                                            |

| Heure | Press. | Puls. | Respir.     | Inject. | Tot. phan.<br>par kg. | Observations                                                                                                                                         |
|-------|--------|-------|-------------|---------|-----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 18.12 | 44     | 222   | 28          |         |                       |                                                                                                                                                      |
| 18.13 | 39     | 210   | 22          |         |                       |                                                                                                                                                      |
| 18.14 | 38     | 192   | 15          |         |                       |                                                                                                                                                      |
| 18.15 | 39     | 198   | 11          |         |                       | Flaccidité absolue. La respiration est de plus en plus lente.                                                                                        |
| 18.16 | 39     | 192   | 4           |         |                       | Arrêt de la respiration spontanée.                                                                                                                   |
| 18.17 | 37     | 186   | R.A.        |         |                       | On installe la respiration artificielle pendant une minute.                                                                                          |
| 18.18 | 48     | 204   | 1 spontanée |         |                       | On injecte dans l'artère fémorale                                                                                                                    |
| 18.19 | 73     | 192   | 1 spontanée |         |                       | 2 gouttes de chlorhydrate d'adrénaline à 1 ‰ dans 2 cc. d'eau physiologique. L'effet est très marqué sur la pression et presque nul sur le respirat. |
| 18.20 | 100    | 144   | R. A.       |         |                       | On remet en marche la respiration artificielle pendant une minute. On injecte 2 gouttes d'adrénaline soit 4 au total. L'ef-                          |

| Heure | Press. | Puls. | Respir.      | Inject. | Tot. phan.<br>par kg. | Observations                                                                                                     |
|-------|--------|-------|--------------|---------|-----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|       |        |       |              |         |                       | fet sur la pression est très marqué mais la respir. spontanée ne se rétablit pas.                                |
| 18.21 | 131    | 126   | Arrêt R. A.  |         |                       |                                                                                                                  |
|       |        |       | 2 spontanées |         |                       |                                                                                                                  |
| 18.22 | 125    | 177   | 2 spontanées |         |                       |                                                                                                                  |
| 18.23 | 92     | 198   | 4 spontanées |         |                       |                                                                                                                  |
| 18.24 | 80     | 222   | R. A.        |         |                       | On remet en marche la respiration artificielle pendant quelques min.                                             |
| 18.25 | 70     | 204   | „            |         |                       |                                                                                                                  |
| 18.26 | 64     | 210   | „            |         |                       | On injecte 2 gouttes d'adrénaline soit six gouttes au total. L'effet sur la pression est très marqué mais bref.  |
|       |        |       | „            |         |                       |                                                                                                                  |
| 18.28 | 111    | 210   | Arrêt R. A.  |         |                       |                                                                                                                  |
| 18.29 | 47     | 192   | O.           |         |                       | On injecte trois gouttes d'adrénaline soit neuf gouttes au total. L'effet sur la pression est encore très marqué |
| 18.30 | 93     | 132   | R. A.        |         |                       | On remet en marche la respiration artifi-                                                                        |

cielle pendant  
20 secondes.

18.31 119 150 O. spontanée

18.32 114 198 O.

18.33 49 174 O.

18.34 30 150 O.

tr. faibles.

18.35 19 100 O.

un peu périodiques.

18.36 12 0 O.

**Mort.**

*Autopsie.* — Macroscopiquement : Le rein est un peu congestionné ainsi que le poumon, autrement il n'y a rien de particulier.

Nous avons donné des doses fractionnées, espacées pendant un temps relativement long, ce qui a permis à la respiration spontanée de persister plus longtemps que dans les précédentes expériences.

La première injection a été faite à 15 h. 33. Dans l'espace de 42 minutes, en 7 injections, 4.5 cgr. par kg. sont introduits. Bientôt après l'on constate que le réflexe cornéen est aboli. Après 40 minutes ce réflexe réapparaît très faiblement et 35 minutes plus tard il ne se manifeste qu'à l'état de traces.

Un quart d'heure après on reprend les injections. A ce moment le réflexe est à peine perceptible.

Le sommeil qui avait débuté à 16 h. 15 sous l'influence d'une dose de 4.5 cgr. par kg., durait encore à 18 h. La durée du sommeil dépasse donc 1 h. 45 pour une dose de 4.5 cgr. de phanodorme par kg. injecté dans une artère.

En continuant les injections les réflexes disparaissent bientôt, la flaccidité s'établit et la respiration spontanée s'arrête 2 h. 45 après la première injection le lapin ayant reçu 20 cgr. par kg.

La pression ondulante au début baisse peu à peu et la chute s'accroît notablement à la dose de 20 cgr. par kg.

A ce moment sous l'influence de l'adrénaline, et la respiration artificielle étant alternativement installée et supprimée,

la pression monte brusquement et considérablement à un niveau bien supérieur à celui du début ; mais la respiration spontanée n'est pas rétablie.

La suppression de la respiration artificielle, après la dernière injection d'adrénaline, dont l'effet a été très marqué, produit une chute rapide de la pression qui atteint son point le plus bas.

Comme toujours le cœur n'a pas été en danger direct. La mort est due à l'arrêt de la respiration.

Arrêt de la respiration après **20** cgr. par kg.

### *Expérience V*

**Lapin ♀ ; pesant 2 kg. 150.**

Injections intra-artérielles de phanodorme solubilisé à 5‰.

| Heure | Press. | Puls. | Respir. | Inject.                   | Tot. phan.<br>par kg. | Observations                                         |
|-------|--------|-------|---------|---------------------------|-----------------------|------------------------------------------------------|
| 15.—  | —      | —     | —       |                           |                       | Mis au kymo-<br>graphion.                            |
| 15.01 | 96     | 240   | 172     |                           |                       |                                                      |
| 15.02 | 99     | 258   | 164     |                           |                       |                                                      |
| 15.03 | 96     | 252   | 176     |                           |                       | Le lapin d'a-<br>bord très agité<br>se calme un peu. |
| 15.13 | 104    | 250   | 178     |                           |                       |                                                      |
| 15.14 | 106    | 240   | 183     |                           |                       |                                                      |
| 15.15 | 101    | 240   | 172     | 1 <sup>re</sup><br>43 cc. | 10 cgr.               | L'injection dure<br>environ 2 min.                   |
| 15.16 | 102    | 174   | 161     |                           |                       |                                                      |
| 15.17 | 83     | 252   | 174     | fin de l'injection.       |                       |                                                      |
| 15.18 | 78     | 252   | 88      |                           |                       | Le lapin est<br>plus calme et<br>paraît dormir.      |

| Heure | Press. | Puls. | Respir. | Inject.                     | Tot. phan.<br>par kg. | Observations                                                                                                                                              |
|-------|--------|-------|---------|-----------------------------|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 15.19 | 82     | 252   | 76      |                             |                       | Réflexe cornéen<br>diminué. Réflexes<br>tendineux<br>plutôt exagérés.                                                                                     |
| 15.20 | 82     | 252   | 61      |                             |                       |                                                                                                                                                           |
| 15.21 | 90     | 252   | 55      |                             |                       | Le lapin dort.                                                                                                                                            |
| 15.22 | 90     | 246   | 51      |                             |                       | Réflexe cornéen<br>= tr. faible. Réflexes<br>tendineux<br>= diminués.                                                                                     |
| 15.23 | 87     | 246   | 48      |                             |                       |                                                                                                                                                           |
| 15.24 | 83     | 246   | 46      |                             |                       | Avec un crin, il<br>faut 20 puis 30<br>attouchem. de<br>la cornée à raison<br>3 ou 4 par<br>seconde pr. produire<br>l'occlusion<br>réflexe des paupières. |
| 15.25 | 82     | 228   | 44      |                             |                       |                                                                                                                                                           |
| 15.26 | 80     | 240   | 43      |                             |                       | Sommeil tr. prof                                                                                                                                          |
| 15.27 | 80     | 234   | 42      |                             |                       | Réflexe cornéen<br>= 0. Réflexes<br>tendineux = 0.                                                                                                        |
| 15.28 | 80     | 240   | 41      |                             |                       |                                                                                                                                                           |
| 15.29 | 74     | 228   | 40      |                             |                       |                                                                                                                                                           |
| 15.31 | 77     | 231   | 38      | 2 <sup>me</sup><br>21.6 cc. | 15 cgr.               | La pupille est de<br>grand. moyenne                                                                                                                       |
| 15.32 | 66     | 222   | 44      |                             |                       |                                                                                                                                                           |
| 15.33 | 64     | 222   | 37      |                             |                       | Sommeil anes-<br>thésique, flaccidité.<br>Réflexes corné-<br>en et tendineux<br>= 0.                                                                      |

| Heure | Press. | Puls. | Respir. | Inject.         | Tot. phan.<br>par kg. | Observations                                                                                                                                                |
|-------|--------|-------|---------|-----------------|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 15.34 | 63     | 228   | 33      |                 |                       | L'excitation faradique du pneumogastrique gauche ou droit ou des 2 au niveau du cou produit un effet beaucoup moins marqué que ds la précédente expérience. |
|       | 64     | 234   |         |                 |                       |                                                                                                                                                             |
|       | 50     | 204   |         |                 |                       |                                                                                                                                                             |
| 15.35 | 62     | 150   | 31      |                 |                       |                                                                                                                                                             |
|       | 48     | 156   |         |                 |                       |                                                                                                                                                             |
| 15.36 | 55     | 174   | 31      |                 |                       |                                                                                                                                                             |
| 15.37 | 62     | 180   | 25      |                 |                       |                                                                                                                                                             |
| 15.40 | 64     | 234   | 22      |                 |                       |                                                                                                                                                             |
| 15.43 | 62     | 210   | 22      |                 |                       |                                                                                                                                                             |
| 15.46 | 62     | 222   | 19      |                 |                       |                                                                                                                                                             |
| 15.47 | 61     | 216   | 19      | 3 <sup>me</sup> |                       |                                                                                                                                                             |
|       |        |       |         | 21.6 cc.        | 20 cgr.               |                                                                                                                                                             |
| 15.48 | 52     | 209   | 26      |                 |                       |                                                                                                                                                             |
| 15.49 | 52     | 198   | 22      |                 |                       | La respiration est superficielle, l'hématose devient insuffis. Tous les réflexes = 0.                                                                       |
| 15.50 | 50     | 192   | 22      |                 |                       |                                                                                                                                                             |
| 15.51 | 50     | 186   | 19      |                 |                       |                                                                                                                                                             |
| 15.52 | 48     | 186   | 17      |                 |                       | Le sang est noirâtre ds la canule de François Franck.                                                                                                       |
| 15.53 | 48     | 180   | 14      |                 |                       |                                                                                                                                                             |
| 15.54 | 47     | 174   | 12      |                 |                       | Immobilité complète.                                                                                                                                        |
| 15.55 | 46     | 174   | 11      |                 |                       |                                                                                                                                                             |
| 15.56 | 45     | 180   | 8       |                 |                       |                                                                                                                                                             |
| 15.57 | 42     | 174   | 7       |                 |                       |                                                                                                                                                             |
| 15.58 | 40     | 168   | 6       |                 |                       |                                                                                                                                                             |
|       |        |       |         |                 |                       |                                                                                                                                                             |

| Heure | Press. | Puls. | Respir.    | Inject.         | Tot. phan.<br>par kh. | Observations                                                                                                                                                                                                        |
|-------|--------|-------|------------|-----------------|-----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 15.59 | 36     | 186   | 6          |                 |                       |                                                                                                                                                                                                                     |
| 16.—  | 41     | 189   | 6          | 4 <sup>me</sup> |                       |                                                                                                                                                                                                                     |
|       |        |       |            | 10.8 cc.        | 22.5 cgr.             |                                                                                                                                                                                                                     |
| 16.01 | 35     | 171   | 5          |                 |                       | On injecte 2<br>gttes de chlor-<br>hydrate d'adré-<br>naline à 1 ‰<br>ds l'artère fémor-<br>rale dans 2 cc.<br>d'eau salée.                                                                                         |
| 16.02 | 45     | 158   | 0          |                 |                       | Aucune secous-<br>se asphyxique.<br>On injecte 1/2<br>cgr. de lobéline,<br>l'effet s. la pres-<br>sion est pls mar-<br>qué qu'av. l'a-<br>drénaline, il n'y<br>a par contre au-<br>cun effet sur la<br>respiration. |
| 16.03 | 51     | 144   | R. A.      |                 |                       | On installe pen-<br>dant 1 minute<br>la respiration<br>artificielle.                                                                                                                                                |
| 16.04 | 59     | 156   | 4          |                 |                       |                                                                                                                                                                                                                     |
|       |        |       | spontanées |                 |                       |                                                                                                                                                                                                                     |
| 16.05 | 40     | 144   | 4          |                 |                       | Injection de 1/2<br>cgr. de lobéline.                                                                                                                                                                               |
|       |        |       | spontanées |                 |                       |                                                                                                                                                                                                                     |
| 16.06 | 45     | 150   | 4          |                 |                       |                                                                                                                                                                                                                     |
|       |        |       | spontanées |                 |                       | Injection d'une<br>gtte d'adréna-<br>line soit 3 gttes<br>au total.                                                                                                                                                 |

| Heure | Press. | Puls. | Respir.               | Inject. | Tot. phan.<br>par kg. | Observations                                                                                                                    |
|-------|--------|-------|-----------------------|---------|-----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 16.07 | 100    | 198   | R. A.                 |         |                       | Injection d'une<br>gtte d'adréna-<br>line soit 4 gttes<br>au total. L'ac-<br>tion est encore<br>très marquée sr<br>la pression. |
| 16.08 | 75     | 186   | Arrêt R. A.           |         |                       |                                                                                                                                 |
| 16.09 | 42     | 162   | 14                    |         |                       |                                                                                                                                 |
|       |        |       | spontanées<br>faibles |         |                       |                                                                                                                                 |
| 16.10 | 42     | 168   | 10                    |         |                       | <b>Mort.</b>                                                                                                                    |
|       |        |       | spontanées            |         |                       |                                                                                                                                 |
| 16.11 | 21     | 144   | 0                     |         |                       |                                                                                                                                 |
|       |        | 120   |                       |         |                       |                                                                                                                                 |
| 16.12 | 12     | 0     | 0                     |         |                       |                                                                                                                                 |

*Autopsie.* — Macroscopiquement, rien de spécial.

Cinq minutes après la première injection (10 cgr. par kg., dose massive), la respiration qui était de 180 à 185 par min. tombe à 51. Le lapin dort, les réflexes disparaissent.

Après la 4<sup>me</sup> injection, qui porte la dose à 22.5 cgr. par kg., la respiration spontanée s'arrête, après une période de ralentissement progressif durant environ 45 minutes.

Nous arrêtons par deux fois la respiration artificielle et, sous l'influence de l'adrénaline et de la lobéline, quelques mouvements respiratoires spontanés réapparaissent pour cesser bientôt.

Nous constatons qu'après chaque injection, il se produit parallèlement un ralentissement du cœur et une chute de la pression.

L'adrénaline a été capable de faire remonter la pression à son niveau initial.

L'arrêt de la respiration a lieu à la dose de **22.5 cgr.** par kg. Avec cette dose, le cœur est encore capable de fournir un

effort suffisant pour faire remonter, après injection d'adrénaline, la pression à son niveau normal.

Ni l'adrénaline, ni la lobéline, n'ont pu rétablir la fonction du centre respiratoire, si ce n'est que pendant quelques instants.

#### RÉSUMÉ DES OBSERVATIONS FAITES AU COURS DE CES CINQ EXPÉRIENCES

Bien que ces expériences n'aient pas été faites exactement dans les mêmes conditions, nous pouvons cependant noter certaines concordances.

C'est ainsi que pour le **réflexe cornéen** :

Il est aboli en 16 minutes à la dose de 8 egr. par kg. dans les deux premières expériences.

Dans la dernière expérience, il disparaît 12 minutes après une injection unique de 10 egr. par kg. Il est probable qu'il eût été supprimé à une dose inférieure, puisque nous constatons que dans la troisième expérience, il est aboli en 17 minutes à la dose de 4 egr. par kg. et que dans la quatrième expérience, cette disparition a lieu en 58 minutes après réception par le lapin de 4.5 egr. par kg.

Cette période de 58 minutes s'explique par le fait que le phanodorme était administré par doses fractionnées espacées.

La moyenne de la dose nécessaire pour amener l'abolition du réflexe cornéen est de **6 egr.** par kg. environ.

Comparaison avec les autres barbituriques. Résultats tirés de : « RECHERCHES PHARMACODYNAMIQUES SUR LES SOMNIFÈRES DE LA SÉRIE BARBITURIQUE » (Prof. WIKI), page 128.

#### *Abolition réflexe cornéen*

|         |                         |                |
|---------|-------------------------|----------------|
| Acides  | 546 allylisopropylbarb. | 9 egr. par kg. |
| Dial    |                         | 14,5 » »       |
| Luminal |                         | 17 » »         |
| Véronal |                         | 45 » »         |

A ce moment, le lapin est en sommeil anesthésique *sans résolution musculaire*.

En ce qui concerne les **réflexes tendineux**, leur abolition a lieu :

|              |                |                            |
|--------------|----------------|----------------------------|
| A la dose de | 8 cgr. par kg. | 3 <sup>me</sup> expérience |
| »            | 10 » »         | 4 <sup>me</sup> »          |
| »            | 10 » »         | 5 <sup>me</sup> »          |
| »            | 11 » »         | 1 <sup>re</sup> »          |
| »            | 15 » »         | 2 <sup>me</sup> »          |

Le laps de temps au bout duquel ces réflexes disparaissent montre de grandes variations qui proviennent du mode d'injection pratiqué au cours des diverses expériences (quantités injectées et intervalles entre les injections).

La moyenne de la dose nécessaire pour amener l'abolition des réflexes tendineux est de **11 cgr.** par kg. environ

A ce moment, le lapin est en sommeil anesthésique *avec résolution musculaire*.

A l'état libre, le sommeil ne commence chez le lapin, lorsqu'on pratique les injections sous-cutanées, qu'à la dose de **7 cgr.** par kg. Pour obtenir un sommeil anesthésique, il faut aller jusqu'à une dose de **12 cgr.** par kg. ; cette dose est le double de la dose moyenne nécessaire pour amener l'abolition du réflexe cornéen qui correspondait à un sommeil anesthésique sans résolution musculaire. (Injections intra-artérielles).

En ce qui concerne le **système respiratoire**, nous observons que chez le premier lapin la respiration spontanée s'arrête déjà à la dose de 11 cgr. par kg, introduits en 11 injections toutes les deux minutes environ.

Dans la deuxième expérience, faite dans les mêmes conditions, les mouvements respiratoires spontanés cessent à la dose de 16 cgr. en 36 minutes.

Dans les trois dernières expériences, faites soit avec des doses fractionnées et espacées (3<sup>me</sup> et 4<sup>me</sup>), soit avec des doses massives (5<sup>me</sup>), l'arrêt de la respiration a lieu aux doses de : 24, 20 et 22.5 cgr. par kg.

La moyenne de la dose nécessaire pour amener l'arrêt de la respiration spontanée est de **18 cgr.** par kg. environ.

Comparaison avec les résultats obtenus par le professeur WIKI dans le même tableau de la page 128.

*Arrêt de la respiration*

|        |                           |      |              |
|--------|---------------------------|------|--------------|
| Acides | 546 allylisopropylbarbit. | 15   | cgr. par kg. |
|        | Dial                      | 21,5 | » »          |
|        | Luminal                   | 34   | » »          |
|        | Véronal                   | 101  | » »          |

En ce qui concerne la *pression initiale*, celle-ci variait avant les injections d'un lapin à l'autre. Nous avons enregistré, de la première à la cinquième expérience, les pressions suivantes :

|     |                           |
|-----|---------------------------|
| 88  | } millimètres de mercure. |
| 100 |                           |
| 104 |                           |
| 98  |                           |
| 106 |                           |

Le tableau suivant indique les variations de la pression au moment de l'abolition du réflexe cornéen et au moment de celle des réflexes tendineux.

| Expé-<br>rience | Pr. init. | Pression au mo-<br>ment de l'abolition<br>du réflexe cornéen | Pression au mo-<br>ment de l'abolition<br>des réflexes<br>tendineux | Pression au mo-<br>ment de l'arrêt de<br>la respiration.<br>(Maximum d'abais.<br>avant la montée<br>asphyxique) |
|-----------------|-----------|--------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 <sup>re</sup> | 88        | 78<br>dim. 12 %                                              | 66<br>dim. 25 %                                                     | 69<br>dim. 22 %                                                                                                 |
| 2 <sup>me</sup> | 100       | 96<br>dim. 24 %                                              | 76<br>dim. 24 %                                                     | 73<br>dim. 27 %                                                                                                 |
| 3 <sup>me</sup> | 104       | 97<br>dim. 7 %                                               | 76<br>dim. 25 %                                                     | 45<br>dim. 57 %                                                                                                 |
| 4 <sup>me</sup> | 98        | 91<br>dim. 7 %                                               | 75<br>dim. 24 %                                                     | 37<br>dim. 62 %                                                                                                 |
| 5 <sup>me</sup> | 106       | 80<br>dim. 25 %                                              | 80<br>dim. 25 %                                                     | 35<br>dim. 67 %                                                                                                 |

Il résulte de ce tableau ce qui suit :

Dans les quatre premières expériences, la différence de niveau entre la pression initiale et la pression au moment de l'abolition du réflexe cornéen n'est pas grande ; elle ne dépasse pas 10 millimètres de mercure.

Dans la cinquième expérience, par contre, la chute de la pression est beaucoup plus marquée, ce qui s'explique par la forte dose injectée, dose qui dépasse celle qui amène ordinairement l'abolition du réflexe cornéen.

La différence est de 26 millimètres de mercure.

En éliminant la cinquième expérience, les diminutions de pression sont :

|                 | En millimètres de mercure<br>(unités) | En %  |
|-----------------|---------------------------------------|-------|
| 1 <sup>me</sup> | 10                                    | 12 %  |
| 2 <sup>me</sup> | 4                                     | 4 %   |
| 3 <sup>me</sup> | 7                                     | 7 %   |
| 4 <sup>me</sup> | 7                                     | 7     |
|                 | <hr/>                                 | <hr/> |
| Moyennes        | 7                                     | 7.5 % |

Il existe une corrélation très marquée dans les cinq expériences entre le niveau de la pression initiale et celui de la pression au moment de l'abolition des réflexes tendineux :

|                 | En millimètres de mercure<br>(unités) | En %  |
|-----------------|---------------------------------------|-------|
| 1 <sup>re</sup> | 22                                    | 25 %  |
| 2 <sup>me</sup> | 24                                    | 24 %  |
| 3 <sup>me</sup> | 28                                    | 25 %  |
| 4 <sup>me</sup> | 23                                    | 24 %  |
| 5 <sup>me</sup> | 26                                    | 25 %  |
|                 | <hr/>                                 | <hr/> |
| Moyennes        | 24.6                                  | 24.6  |

L'élévation de la pression au moment de l'asphyxie ne se produit très nettement que dans les deux premières expériences. La pression remonte dans la première jusqu'à son niveau initial et dans la seconde l'élévation est aussi très marquée. Ce phénomène qui se produit d'ordinairement à ce

stade et qui est la preuve de l'intégrité relative du centre vaso-constricteur ne s'est pas présenté dans les trois dernières expériences d'une façon aussi notable.

Pour établir le rapport qui existe entre la dose arrêtant la respiration et celle qui nous a donné l'abaissement maximum de la pression, quoique incapable d'arrêter le cœur, nous ne pouvons nous baser que sur les deux premières expériences.

Expérience I **11** mgr. par kg. produisent l'arrêt de la respiration.

**55** » » ne produisent pas l'arrêt du cœur.

Expérience II **16** » » produisent l'arrêt de la respiration.

**76** » » ne produisent pas l'arrêt du cœur.

La dose tuant par l'arrêt de la respiration peut donc être quadruplée et même quintuplée, sans produire l'arrêt définitif du cœur.

---

## DISCUSSION ET RÉSUMÉ

Le phanodorme ou acide éthyl-cyclo-hexényl-barbiturique possède bien nettement les caractères des autres corps de la série barbiturique. Il se distingue des médicaments déjà en usage de cette famille par des propriétés qui sont plutôt d'ordre quantitatif que qualitatif.

### ACTION GÉNÉRALE ET TOXICITÉ

Sous l'action d'une dose somnifère, *la grenouille* sans passer par un stade préalable d'excitation, perd peu à peu sa vivacité et entre dans un sommeil calme, plus ou moins profond, suivant la quantité injectée de phanodorme.

15 cgr. par kg. représentent la dose somnifère active sans perte de la réflectivité.

A une certaine période du sommeil provoqué la grenouille présente le phénomène des réflexes adaptés décrits par MAYOR chez la grenouille intoxiquée par la valériane (voir: H. SIKORSKA, Etude pharmacodynamique des principales préparations de Valériane. Thèse de Genève, 1899, pages 8, 9, 57 et suivantes).

Ces réflexes adaptés ont été retrouvés par le professeur WIKI chez des grenouilles soumises à l'influence du chloralose et de toute une série de barbituriques.

Quand on procède par injections dans le sac lymphatique thoracique, la dose mortelle pour la grenouille verte est de **22 cgr. par kg.**

Voici les chiffres communiqués par M. le professeur WIKI en ce qui concerne les doses mortelles chez cet animal pour :

|                                                             |                   |   |   |
|-------------------------------------------------------------|-------------------|---|---|
| Dial-natrium                                                | 6 à 8 cgr. p. kg. |   |   |
| 546 aminé (allyl-isopropyl-<br>barbiturate de diéthylamine) | 15 à 16           | » | » |
| Véronal-natrium                                             | 15                | » | » |
| Luminal-natrium                                             | 40 à 45           | » | » |

correspondant à :

|              |            |              |
|--------------|------------|--------------|
| Dial (acide) | 5.4-7.2    | cgr. par kg. |
| 546          | 11.25 à 12 | » »          |
| Véronal      | 13.5       | » »          |
| Phanodorme   | 22         | » »          |
| Luminal      | 36 à 40.5  | » »          |

Le phanodorme se placerait donc au point de vue de sa toxicité entre le véronal-natrium et le luminal-natrium. Il serait pour la grenouille verte environ 3 1 2 fois moins toxique que le dial-natrium, mais par contre presque 2 fois plus que le luminal-natrium.

Ce fait est très curieux. La disparition de 2 doubles liaisons dans le noyau cyclique latéral (le luminal possède 3 doubles liaisons dans ce noyau) augmente la toxicité pour la grenouille, ce qui est contraire à la formule de LOEW (S. Fränkel Arzneimittel-Synthese III. E 1912, page 118), selon laquelle les corps possédant des doubles liaisons sont plus toxiques que les corps correspondants saturés.

Nous verrons que pour les animaux à sang chaud, contrairement à ce que nous avons constaté chez la grenouille, la toxicité du luminal est supérieure à celle du phanodorme.

Sous l'effet d'une dose suffisante, le *cobaye* lui aussi, entre en sommeil sans passer par une phase préalable d'excitation particulière. L'animal dort calmement sans présenter de l'exagération des réflexes à aucun moment. Il se produit cependant assez régulièrement un frémissement des pattes, surtout marqué aux membres postérieurs.

Ce petit tremblement ne paraît pas être produit par le refroidissement de l'animal, mais dépendre d'une certaine surexcitabilité du système nerveux moteur.

En sortant de son sommeil, le *cobaye* présente une sorte de délire se manifestant par une tendance au rongement, accompagnée d'une hausse marquée de la température.

5 cgr. par kg. représentent déjà la dose somnifère.

L'animal succombe à la dose de **14 cgr. par kg.** introduits par voie hypodermique.

Rappelons les chiffres des doses mortelles pour les autres barbituriques selon le professeur WIKI :

correspondant à :

|                 |                |                   |               |
|-----------------|----------------|-------------------|---------------|
| Dial natrium    | 10 cgr. p. kg. | Dial              | 9 cgr. kg.    |
| Luminal-natrium | 11 » »         | Luminal           | 10 » »        |
| 546 aminé       | 12 » »         | 546               | 11 » »        |
|                 |                | <b>Phanodorme</b> | <b>14 » »</b> |
| Véronal-natrium | 33 » »         | Véronal           | 30 » »        |

Le phanodorme se place au point de vue de sa toxicité entre le groupe du dial, luminal, et 546 d'une part, et le véronal d'autre part, tout en restant beaucoup plus près du premier groupe. Il serait environ deux fois plus toxique pour le cobaye que le véronal et légèrement moins toxique que le luminal.

Ici, la règle de LOEW reprend sa valeur, la disparition de deux doubles liaisons diminuant, quoique assez légèrement, la toxicité du phanodorme.

Le *lapin* se comporte vis-à-vis du phanodorme à peu près de la même manière que le cobaye. Après un sommeil calme, le lapin se réveille peu à peu. Il n'y a pas ici de période d'excitation. La température remonte lentement et ne dépasse pas, comme c'était le cas chez le cobaye, son niveau normal.

La dose mortelle pour le lapin est de **18 cgr. par kg.** en injections sous-cutanées. Nous avons noté comme seuil de la dose somnifère 7 cgr. par kg., alors qu'IMPENS donne comme dose efficace 5 cgr. par kg. Nous avons un effet très marqué à la suite d'injections de doses de 10 et 12 cgr. par kg.

IMPENS donne comme doses mortelles par voie sous-cutanée:

|            |                   |
|------------|-------------------|
| Luminal    | 17.5 cgr. par kg. |
| Phanodorme | 30 » »            |

D'après cet auteur, le luminal serait presque deux fois plus toxique que le phanodorme.

A la suite de nos recherches, nous pouvons établir le tableau suivant se rapportant aux doses mortelles :

|                 |                   | Rapport * |
|-----------------|-------------------|-----------|
| Dial (acide)    | 12.5 cgr. par kg. | 1.45      |
| Luminal (acide) | 16    »    »      | 1.12      |
| Phanodorme      | 18    »    »      | 1.        |

Dans le tableau comparatif d'IMPENS, que nous avons reproduit dans notre introduction, l'acide cyclo-hexyl-éthyl-barbiturique, qui est un luminal complètement réduit, serait à peu près la moitié plus toxique pour le lapin que le phanodorme, puisque cet auteur donne comme dose mortelle celle comprise entre 10 et 20 cgr. par kg. La toxicité de ce corps complètement réduit serait environ la même que celle du luminal.

L'existence de doubles liaisons dans le noyau cyclique latéral n'aurait donc pas, au point de vue toxicité, l'importance que LOEW et d'autres lui ont attribuée. Ce qui ressort du tableau suivant, établi d'après les résultats d'IMPENS :

|                                      | Dose mortelle (lapin) |                                   | Rapport |
|--------------------------------------|-----------------------|-----------------------------------|---------|
| Luminal **                           | 3 doubles liaisons    | 17.5 cgr. p. kg.                  | 0,6     |
| Phanodorme                           | 1    »    »           | 30    »    »                      | 1,0     |
| Acide cyclo-hexyl-éthyl-barbiturique | 0    »    »           | 10-20 cgr. p. kg.<br>(moyenne 15) | 0,5     |

Le corps le plus toxique se trouve être celui dans lequel les doubles liaisons n'existent plus, et ce résultat est juste le contraire de ce qui devrait se produire d'après la règle de LOEW, qui ne se trouve être valable que pour le luminal et le phanodorme.

\* Dans le rapport, la toxicité du phanodorme est prise comme unité.

\*\* Pour le luminal, nous ne savons pas si ce chiffre 17,5 se rapporte au luminal ou au luminal-sodium.

## ACCUMULATION. — ACCOUTUMANCE

Le phanodorme injecté journellement et pendant longtemps au *cobaye* fait naître à la fois des phénomènes d'accoutumance et d'accumulation.

L'un des cobayes supporte très bien 19 injections d'une dose de 8 cgr. par kg., puis une de 14 cgr. par kg., dose mortelle et une de 17 cgr. par kg. Il succombe à une dose de 20 cgr. par kg.

L'examen histologique, fait très obligeamment par M. le professeur BUIARD, n'a pas montré de lésions typiques bien marquées, il y a donc ici une accoutumance assez nette.

Un autre cobaye succombe après 13 injections d'une dose de 7 cgr. par kg. Il était amaigri.

Un troisième cobaye succombe après 11 injections d'une dose de 9 cgr. par kg.

Nous avons noté également un certain amaigrissement.

Dans ces deux derniers cas, il n'y a pas eu d'accoutumance mais bien au contraire de l'accumulation.

A l'autopsie, l'examen macroscopique n'a pas montré de signes d'inflammation aigüe des organes internes.

Il est regrettable que nous n'ayons pas fait examiner histologiquement les organes de ces cobayes. Peut-être la clef de l'énigme eût-elle été trouvée ? Ces expériences mériteront d'être reprises.

Chez *le lapin*, lorsque l'on injecte sous la peau des doses semblables correspondant à la moitié ou un peu plus de la moitié de la dose mortelle, tous les jours ou tous les deux jours, l'accumulation du médicament est nulle, la même dose ne produisant d'effets augmentés ni quant à l'intensité, ni quant à la durée.

L'accoutumance de son côté est presque nulle ; en effet, le sommeil reste à peu près le même pendant toute la durée de l'expérience.

Lorsque la dose mortelle est à peine dépassée, le lapin se rétablit après son sommeil, mais si la dose injectée dépasse de 25 % la dose mortelle chez l'un des lapins et de 10 % chez l'autre, l'animal succombe en quelques heures.

Tandis que nous avons noté deux fois un amaigrissement des cobayes, nous avons enregistré chez les lapins une légère augmentation de poids. Ce caractère semble nous autoriser à dire que le lapin supporte mieux le phanodorme que le cobaye.

Nous n'avons rien observé du côté des urines ; jamais ces dernières n'ont été rouges, ce qui aurait pu faire penser à de l'hématoporphyrine-urie.

#### CIRCULATION. RESPIRATION. RÉFLEXES

Pour produire le stade d'anesthésie caractérisé par l'abolition du *réflexe cornéen*, avec persistance des réflexes tendineux, chez le lapin, il faut injecter dans le système circulatoire une dose moyenne de **6 cgr.** de phanodorme par kg. Ce stade correspond au sommeil anesthésique sans résolution musculaire.

Nous allons comparer ce chiffre avec ceux que donne le professeur WIKI dans ses « RECHERCHES PHARMACODYNAMIQUES SUR LES SOMNIFÈRES DE LA SÉRIE BARBITURIQUE ».

| Acides                          | Anesthésie de la cornée |
|---------------------------------|-------------------------|
| <b>Phanodorme</b>               | <b>6 cgr. p. kg.</b>    |
| 546 (allyl-isopropyl-barbitur.) | 9 » »                   |
| Dial                            | 14.5 » »                |
| Luminal                         | 17 » »                  |
| Véronal                         | 45 » »                  |

Le phanodorme agit le plus puissamment ; la dose de luminal qui produit l'abolition de ce réflexe est à peu près trois fois supérieure à celle du phanodorme.

Au moment de l'abolition du réflexe cornéen, la pression sanguine a baissé avec le phanodorme de **7 0/0** environ.

Nous comparons cette baisse avec celle enregistrée par le professeur WIKI :

|                   |              |
|-------------------|--------------|
| 546               | 4%           |
| <b>Phanodorme</b> | <b>7 0/0</b> |
| Dial              | 8%           |
| Véronal           | 16%          |
| Luminal           | 25%          |

Le phanodorme se place, au point de vue de son action sur la pression, presque à côté du dial et sa nocivité sous ce rapport serait approximativement trois fois moindre que celle du luminal. Chez ce dernier, nous retrouvons l'action puissante sur la pression exercée par un corps qui renferme une chaîne latérale à noyau aromatique. Le phanodorme, par contre, qui ne possède plus qu'une seule double liaison, n'accuse plus cette action assez fâcheuse sur la circulation que d'une manière très atténuée.

Pour produire l'abolition des *réflexes tendineux*, il faut une dose moyenne de **11 cgr.** par kg. de phanodorme. Ce stade correspond au sommeil anesthésique avec résolution musculaire.

A ce moment, la pression ne marque plus que les trois quarts environ de sa valeur primitive.

La dose moyenne approximative qui produit la cessation de la **fonction respiratoire** est de **18 cgr.** de phanodorme par kg. quand on injecte le corps à doses fractionnées dans le système vasculaire en un laps de temps oscillant entre une demi-heure et près de trois heures suivant la fréquence des injections et la quantité du phanodorme administré.

Il est assez intéressant de noter que ce chiffre moyen correspond à la dose mortelle par injection sous-cutanée unique.

Voici, pour comparer avec les autres barbituriques, les chiffres empruntés au professeur WIKI :

| Acides            | Dose produisant l'arrêt<br>de la respiration |             |
|-------------------|----------------------------------------------|-------------|
| 546               | 15                                           | cgr. p. kg. |
| <b>Phanodorme</b> | <b>18</b>                                    | » »         |
| Dial              | 21.5                                         | » »         |
| Luminal           | 34                                           | » »         |
| Véronal           | 101                                          | » »         |

Le phanodorme se placerait entre le 546 et le dial, il fait cesser la respiration à une dose environ deux fois moindre que celle du luminal.

Ici, nous notons une grande discordance entre les doses mortelles selon le procédé expérimental.

Une dose unique de luminal-sodium, injectée sous la peau, tue le lapin à raison de 17 à 18 cgr. par kg., ce qui fait 15 à 16 cgr. de luminal acide, tandis que des doses fractionnées injectées dans la circulation n'agissent dans ce sens (arrêt de la respiration), qu'après avoir atteint le double environ de cette quantité.

Pour noter la diminution de la pression à ce stade, nous ne pouvons nous baser que sur nos deux premières expériences, les trois autres ayant été exécutées dans des conditions passablement différentes (intervalles entre les injections et quantités de phanodorme injecté).

Dans ces deux premières expériences, nous avons une diminution de pression de 22 et 27 %, ce qui fait une moyenne de 25 %.

Voici les chiffres empruntés au professeur WIKI :

| Acides            | Diminution de la pression<br>en % |
|-------------------|-----------------------------------|
| Dial              | 18 %                              |
| 546               | 23 %                              |
| <b>Phanodorme</b> | <b>25 %</b>                       |
| Véronal           | 45 %                              |
| Luminal           | 64 %                              |

Le phanodorme agit sensiblement avec la même intensité que le 546 sur la pression, mais il est sous ce rapport à peu près 2 1/2 fois moins nocif que le luminal.

La toxicité du phanodorme vis-à-vis du cœur est relativement faible, puisqu'une dose 4.5 à 5 fois supérieure à celle qui arrête la respiration, n'arrête pas encore le cœur ; tandis que la dose de luminal qui arrête la respiration doit à peine être triplée pour arrêter le cœur (professeur WIKI). Son action sur le cœur est comparable à celle du dial, du 546, et même du véronal.

En résumé, pour la circulation sanguine, le phanodorme est donc bien moins dangereux que le luminal, il se place à côté du 546 et du dial.

#### TEMPÉRATURE

Nous avons observé des chutes de température très marquées, **4 et 5 degrés**, accompagnées de collapsus déjà avec des doses moyennes ( 7 et 8 cgr. par kg. chez le cobaye, 9 à 10 cgr. par kg. chez le lapin) ; la voie de choix était la voie hypodermique.

Nos résultats ne coïncident pas avec ceux d'IMPENS. En effet, cet auteur indique que le phanodorme est celui des barbituriques qui abaisse le moins la température des animaux expérimentés.

Il ne nous dit pas si les faibles variations de température ont été enregistrées pendant le sommeil anesthésique ou pendant le sommeil simple.

La conclusion d'IMPENS selon laquelle le luminal et le phanodorme seraient les seuls produits de la série de la malonylurée réellement utilisables en thérapeutique, nous semble, comme nous l'avons déjà dit plus haut, un peu excessive, car bien d'autres barbituriques sont employés journellement et donnent des résultats très appréciés, l'expérience clinique ayant vérifié ce que l'expérimentation sur l'animal avait fait prévoir.

En résumé, d'après nos recherches, le phanodorme paraît être un bon hypnotique pourvu d'une toxicité relativement

faible, déprimant le cœur seulement à dose excessive et comparable, sous ce rapport, au véronal, au dial et au 546.

Il est moins nocif que le luminal pour le système circulatoire.

A une dose relativement faible, le phanodorme entraîne un sommeil anesthésique accompagné d'une baisse négligeable de la pression. Son action est dépourvue d'un stade d'hyperexcitation des réflexes et l'on peut envisager la possibilité de remplacer dans le traitement de l'épilepsie le luminal par ce nouveau corps ; la clinique montrera si cette prévision est juste.

---